

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2020

N°

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

DES de gynécologie - obstétrique

par

Camille GORDEEFF

---

Présentée et soutenue publiquement le 18 mai 2020

---

**EPOXY :**

Evaluation prospective des performances diagnostiques de l'échographie axillaire +/-  
cytoponction ganglionnaire dans la stadification ganglionnaire préopératoire chez les  
femmes atteintes de cancer du sein

---

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marc CLASSE

Directeur de thèse : Docteur Victoire BRILLAUD-MEFLAH

## Remerciements

**A Madame le Docteur Victoire Brillaud-Meflah.** Investigatrice de l'étude et directrice de thèse. Merci de m'avoir associée à cette étude et surtout de m'avoir soutenue et accompagnée tout au long de la rédaction de cette thèse.

**A Monsieur le Professeur Jean-Marc Classe.** Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre aide et votre soutien dans l'orientation de mon cursus.

**A Monsieur le Professeur Norbert Winer.** Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury. Merci pour votre accompagnement tout au long de cet internat.

**A Monsieur le Professeur Stéphane Supiot.** Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury. Merci de l'intérêt porté à ce sujet et de votre présence.

**A Madame le Docteur Isabelle Doutriaux.** Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury. Merci de l'intérêt porté à ce sujet et de votre aide.

**A Madame le Docteur Cécile Loaec.** Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury. Merci pour ton aide, tes précieux conseils et ta gentillesse depuis le début de mon internat

A Madame le Docteur Audrey Blanc-Lapierre. Merci pour ta patience et ta disponibilité.

A Madame le Docteur Camille Berneur. Merci pour ton aide et ta réactivité.

Aux sénologues et aux radiologues de l'ICO ayant participé à cette étude.

Merci à tous ceux qui ont contribué à ma formation. Aux praticiens de l'HME pour votre accompagnement et votre soutien depuis mes débuts d'interne : Dr Vaucel, Pr Ploteau, Dr Darnis, Dr Thubert, Dr Le Vaillant, Dr Leperlier, Dr Esbelin, Dr Misbert, Dr Caroit, Dr Arthuis, Dr Bouquin et aux assistants et chefs de clinique : Dr Lechartier, Dr Herondelle, Dr Joly, Dr Jouedi, Dr De Vergie, Dr Godfroy, Dr Marie. Aux Dr Laurent, Evrard et Randet et à leur équipe : merci pour ce compagnonnage en chirurgie, révélateur ! Merci pour ces belles rencontres. Au Dr Ducarme et à son équipe pour ces deux semestres. Au Pr Comy et à son équipe pour ce semestre de chirurgie digestive. Enfin aux praticiens de l'ICO de Nantes et à leur équipe pour ce superbe semestre : Dr Boiffard, Dr Bourgin, Dr Dravet, Dr Dumont, Dr Renaudeau, Dr Thibaudeau.

A ma mère, ma sœur et mon frère. Merci pour votre soutien infaillible et vos encouragements depuis le début de mes études. Et de n'avoir jamais douté. A Colette et Corinne. A Bastien.

A Dominique et Marie-Christine. Pour votre aide et votre soutien permanents.

A Marion, mon amie depuis toujours. Merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir tout partagé !

A Claire, pour cette amitié sans faille depuis le début de l'internat et de m'avoir toujours encouragé. A mon Pakito.

A Franziska, mon amie depuis le début de son long périple. Merci pour ton soutien.

A ma Jeannette, pour ta gentillesse, ton écoute et tous ces beaux souvenirs.

A Paul, Estelle, Julie, Audrey et Sara ; les révélations de mon internat. Merci pour votre soutien et tous ces moments de partage, ô combien salvateurs !

A Lucie et Mariette, mes co internes rescapées de la promo.

A Aurore, Emilie, Faustine, Guillaume, Mélanie, Romuald et Marion pour tous ces instants ayant adouci mon internat.

A Vincent D., pour ta gentillesse et tes conseils.

A Pauline G, pour ton soutien et ton écoute.

Et tout au long de ces semestres pour les avoir égayés : Racky, Elodie, Timothée, Armelle, Anaïs, Alice, Lise, Ylan, Carl Hito, Romane, Aude, Emma, Gauthier, Solène, Mounia, Garance, Lina et Lucie.

A Marc-Antoine, mon avenir.

## Table des matières

<b>I) INTRODUCTION.....</b>	<b>10</b>
<b>II) MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>14</b>
2.1) Protocole et patientes .....	14
Objectif principal et secondaire.....	14
Critère de jugement principal et secondaire.....	14
Critères d'inclusion et de non inclusion.....	15
Design de l'étude.....	15
2.2) Evaluation du statut ganglionnaire axillaire .....	16
Echographie axillaire et cytoponction ganglionnaire .....	16
Technique du ganglion sentinelle .....	17
Analyses anatomopathologiques du curage axillaire .....	18
Cas particulier de l'analyse OSNA.....	18
2.3) Modalités de recueil des données.....	19
2.4) Analyses statistiques .....	20
Analyses descriptives .....	20
Analyses des critères de jugement.....	20
Degré de signification statistique prévu .....	21
Nombre de sujets prévus.....	21
<b>III) RESULTATS.....</b>	<b>22</b>
3.1) Caractéristiques des patientes.....	22
3.2) Evaluation pré opératoire échographique +/- cytologique du statut ganglionnaire axillaire .....	25
Résultats de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire des 243 patientes incluses .....	25
Description échographique et cytologique des ganglions suspects d'envahissement métastatique (N=43 patientes) .....	27
3.3) Analyses anatomopathologiques définitives du statut ganglionnaire axillaire .....	28
Résultats anatomopathologiques en cas d'échographie axillaire normale (N=200) .....	28
Résultats anatomopathologiques en cas d'échographie axillaire suspecte et de cytoponction ganglionnaire négative (N=21).....	29
Résultats anatomopathologiques en cas d'échographie axillaire suspecte et de cytoponction ganglionnaire positive (présence de cellules carcinomateuses) (N=21) ....	31
3.4) Performances de l'échographie axillaire dans la détection des micro et des macro métastases .....	32
3.5) Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des macro métastases .....	34

3.6) Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des micro ou des macro métastases .....	36
3.7) Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection d'un envahissement métastatique extensif ( $\geq 3N+$ ) .....	38
3.8) Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire appliquée au sous-groupe de patientes respectant les critères de l'étude ACOSOG Z0011 .....	38
<b>IV) DISCUSSIONS .....</b>	<b>40</b>
4.1) Les performances de l'échographie axillaire +/- cytoponction ganglionnaire dans la détection des macrométastases .....	41
4.2) Les performances de l'échographie axillaire +/- cytoponction ganglionnaire dans la détection des micro métastases.....	44
4.3) Les performances de l'échographie axillaire +/- cytoponction ganglionnaire dans la détection d'un envahissement macro métastatique extensif ( $\geq 3 N+$ ).....	45
4.4) Devenir de l'échographie axillaire +/- cytoponction ganglionnaire .....	51
<b>V) CONCLUSION.....</b>	<b>53</b>
<b>VI) BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>54</b>
<b>Annexe 1 : Fiche échographique.....</b>	<b>60</b>
<b>Annexe 2 : e-CRF vierge .....</b>	<b>61</b>

## Tableaux

<b>Tableau 1</b> : Caractéristiques cliniques et pathologiques des 243 patientes analysées.....	24
<b>Tableau 2</b> : Répartition des 243 patientes analysées en fonction des résultats de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire .....	25
<b>Tableau 3</b> : Résultats de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire en fonction de l'ordre chronologique de réalisation de l'échographie axillaire par rapport à la biopsie tumorale mammaire des 243 patientes analysées.....	26
<b>Tableau 4</b> : Résultats de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire des 43 patientes avec échographie axillaire suspecte.....	27
<b>Tableau 5</b> : Résultats anatomopathologiques du ou des ganglion(s) sentinelle(s) et des curages axillaires des 200 patientes avec échographie axillaire normale .....	28
<b>Tableau 6</b> : Résultats anatomopathologiques du ou des ganglion(s) sentinelle(s) et des curages axillaires des 21 patientes avec échographie axillaire suspecte et cytoponction ganglionnaire négative .....	30
<b>Tableau 7</b> : Résultats anatomopathologiques des curages axillaires des 21 patientes avec échographie axillaire suspecte et cytoponction ganglionnaire positive (présence de cellules carcinomateuses) .....	31
<b>Tableau 8</b> : Performances de l'échographie axillaire dans la détection des macro métastases .....	32
<b>Tableau 9</b> : Performances de l'échographie axillaire dans la détection des micro ou des macro métastases .....	33
<b>Tableau 10</b> : Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des macro métastases.....	34
<b>Tableau 11</b> : Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des macro métastases après réalisation de la biopsie tumorale .....	35
<b>Tableau 12</b> : Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des macro métastases avant réalisation de la biopsie tumorale .....	35
<b>Tableau 13</b> : Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des micro ou des macro métastases .....	36
<b>Tableau 14</b> : Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des micro ou des macro métastases après réalisation de la biopsie tumorale.....	37
<b>Tableau 15</b> : Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des micro ou des macro métastases avant réalisation de la biopsie tumorale.....	37
<b>Tableau 16</b> : Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection d'au moins 3 ganglions axillaire macro métastatiques .....	38

<b>Tableau 17</b> : Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des macro métastases dans un sous groupe de patientes respectant les critères de l'étude ACOSOG Z0011 .....	39
<b>Tableau 18</b> : Etudes évaluant les performances de l'échographie axillaire et de l'échographie axillaire +/- cytoponction ganglionnaire dans la détection d'au moins 1 macro métastase .....	42
<b>Tableau 19</b> : Etudes comparant l'envahissement métastatique moyen des patientes avec échographie axillaire et cytoponction positives et des patientes avec un ou des ganglions sentinelles positifs (échographie axillaire normale ou suspecte mais cytoponction négative) .....	48
<b>Tableau 20</b> : Etudes comparant le nombre de patientes avec un envahissement ganglionnaire extensif ( $\geq 3N+$ ) à l'analyse anatomopathologique définitive du curage axillaire en cas d'échographie axillaire et de cytoponction positives et en cas de ganglions sentinelles positifs (échographie axillaire normale ou suspecte mais cytoponction négative) .....	49

## **Figures**

<b>Figure 1</b> : Schéma du protocole EPOXY .....	16
<b>Figure 2</b> : Tableau d'interprétation des résultats OSNA .....	19
<b>Figure 3</b> : Diagramme de flux de l'étude EPOXY .....	22

## **Liste des abréviations**

ACOSOG : American College of Surgeons Oncology Group

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ARNm : Acide ribonucléique message

CK19 : Cytokératine 19

CP : Cytoponction

EA : Echographie axillaire

GA : Ganglion axillaire

GS : ganglion sentinelle

CA : curage axillaire

HES : Hémalun Eosine Safran

IHC : Immunohistochimie

ICO : Institut de Cancérologie de l'Ouest

IRM : Imagerie par résonance magnétique

TDM : Tomodensitométrie

TEP TDM : Tomographie par émission de positons

N0 : Pas de suspicion clinique d'envahissement ganglionnaire

N+ : Atteinte ganglionnaire clinique

OSNA : One Step Nucleic Acid Amplification ou Amplification d'Acide Nucléique en Une Etape

RE : Récepteurs hormonaux aux œstrogènes

RP : Récepteurs hormonaux à la progestérone

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

T : Taille tumorale

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive positive

## I) INTRODUCTION

Le cancer du sein est au premier rang des cancers incidents chez la femme avec plus de 58 000 nouveaux cas par an en France en 2018. Le nombre de nouveaux de cas ne cesse d'augmenter mais sa mortalité a diminué avec une survie à 5 ans de 87% pour les femmes diagnostiquées entre 2005 et 2010 (1). Le traitement de référence repose sur la chirurgie de la glande mammaire associée à une exérèse ganglionnaire axillaire. L'analyse histologique de la tumeur et les résultats de la stadification ganglionnaire chirurgicale permettent l'adaptation des traitements adjuvants.

Le statut ganglionnaire axillaire représente un facteur pronostique majeur. Son degré d'envahissement permet d'adapter les traitements adjuvants et de guider les champs d'irradiation en cas de radiothérapie externe. Différentes techniques permettant d'évaluer ce statut ganglionnaire existent. Le curage axillaire (CA), longtemps considéré comme référence jusqu'au début des années 2000, correspond à l'exérèse des ganglions axillaires situés au niveau des étages I et II de Berg en respectant le pédicule du grand dorsal, le nerf du grand dentelé et la veine axillaire. Cette méthode, bien que très exhaustive, a un taux conséquent de morbidité post opératoire (lymphocèles et lymphœdèmes, infections, douleurs neuropathiques...) et peut induire un sur-traitement des cancers de bon pronostic. En effet, en cas de tumeurs T0-T1, le CA sera indemne de métastases dans 65 à 70 % des cas (2-4).

Ainsi, à partir des années 1990, des études ont évalué la faisabilité d'une technique moins invasive, apportant le même bénéfice que le CA en cas d'absence d'envahissement métastatique ; le ganglion sentinelle (GS) (5,6). Cette technique est basée sur la progression de proche en proche des cellules tumorales au sein du système lymphatique. L'identification du premier relais ganglionnaire permet ainsi de refléter l'état cellulaire des ganglions situés en aval (avec un taux de faux négatifs toléré de moins de 10%) (7,8). Progressivement, cette technique tend à remplacer le CA. En 2005, les comités d'expert émettent les premières recommandations et valident le GS comme référence pour la stadification ganglionnaire histologique du cancer du sein débutant. Un CA complémentaire est alors recommandé

uniquement en cas d'envahissement métastatique du GS (micro et/ou macro métastatique) (9,10). Progressivement, une tendance de désescalade chirurgicale concernant le traitement de l'atteinte axillaire s'est installée. Dans l'étude AMAROS de l'EORTC qui a comparé le CA avec la radiothérapie axillaire, l'omission de CA complémentaire en cas de GS métastatique (micro ou macro métastatique) n'avait pas d'impact dans le choix et la prescription d'un traitement adjuvant (chimiothérapie et/ou hormonothérapie). La répartition des traitements adjuvants était comparable dans les deux groupes. Les auteurs ont démontré que les paramètres clinico pathologiques tels que l'âge, le grade tumoral, le type de métastase du GS (micro ou macro métastase) et le caractère multicentrique tumoral étaient significativement associés à la prescription de chimiothérapie. Cependant, le degré d'envahissement (nombre de N+) ne modifiait pas le choix du traitement adjuvant. De plus, il n'y avait pas de différence significative en termes de récurrence ganglionnaire (0,43% versus 1,19%) et de survie globale à 5 ans. Par contre, la morbidité était significativement supérieure dans le bras CA avec 28% de lymphœdème (11). Parallèlement, l'étude internationale de l'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 débute ses inclusions en 2000. Celle-ci a randomisé 891 patientes présentant des tumeurs T1-T2, sans envahissement ganglionnaire clinique soit N0, et bénéficiant d'une chirurgie mammaire conservatrice associée à un traitement adjuvant en deux bras ; CA complémentaire en cas d'envahissement métastatique « limité » du GS (soit 1 à 2 GS micro ou macro métastatiques) (N=445) versus GS seul (N=446). Cette étude a démontré une absence de supériorité du CA complémentaire en termes de survie globale et sans récurrence par rapport au GS avec une médiane de suivi de plus de six ans. Malgré l'impact considérable de cet essai sur nos pratiques, celui-ci a fait l'objet de nombreuses critiques sur sa méthodologie. En effet, le nombre de patientes incluses était très inférieur à l'effectif initial calculé (< 50%, 1900 patientes attendues) et nécessaire pour pouvoir montrer une équivalence ou une non infériorité. Concernant le statut ganglionnaire, il n'était pas connu pour 15% des patientes, et le taux de micro métastases était significativement supérieur dans le bras GS seul (44,8% vs 37,5%). Enfin, en cas de radiothérapie externe, les champs d'irradiation n'étaient précisés que pour 1/3 des patientes (12). Toutefois, en 2017, soit avec une médiane

de suivi de presque 10 ans, Giuliano et al. ne retrouvaient pas de différence significative en termes de récurrence ganglionnaire entre les deux bras (0,5% vs 1,5%) et la survie globale n'était pas non plus statistiquement différente. Le niveau de preuve détenu par cet essai multicentrique et l'actualisation de ses résultats à presque 10 ans ont permis de lever les critiques initiales et de valider l'abstention de CA complémentaire en cas d'atteinte limitée du GS ( $\leq 2$  GS macro métastatiques) (13). L'essai IBCSG 23-01 de Galimberti et al. a comparé le CA à l'abstention chirurgicale en cas de GS micro métastatique uniquement. Avec un recul médian de 4,8 ans, il n'y avait pas de différence significative en terme de survie globale entre les deux bras, et le taux de récurrence axillaire, même en cas d'envahissement micro métastatique au GS, était de 1% (14). Ces trois études ont ainsi définitivement modifié nos pratiques en démontrant l'absence d'intérêt curatif du CA complémentaire en cas d'envahissement métastatique limité du GS. Dans ces conditions, l'omission de CA pourrait ne pas modifier le pronostic des patientes (15). Actuellement, l'abstention de CA est une stratégie validée par les comités d'experts européen (ESMO), national français (Saint Paul de Vence) et américain (NCCN) lorsque l'analyse du GS comporte moins de 3 macro métastases et lorsque l'ensemble des critères de l'étude ACOSOG sont respectés (16–18).

L'ensemble de ces essais a évalué l'impact de l'abstention du CA complémentaire en cas d'envahissement du GS chez des patientes N0 cliniquement. Dans ce contexte, l'utilisation d'examens non invasifs permettant de déterminer avec fiabilité le statut ganglionnaire pré opératoire en cas de cancer du sein débutant avait donc un intérêt tout particulier. C'est pourquoi l'échographie représente une stratégie particulièrement intéressante et est actuellement l'examen le plus pertinent pour l'exploration axillaire pré opératoire. Elle est basée sur le principe du GS en respectant une exploration systématisée sur les repères anatomiques du creux axillaire. De nombreuses études ont évalué l'utilité de l'échographie axillaire (EA) plus ou moins associée à la cytoponction (CP) dans la stadification ganglionnaire pré opératoire du cancer du sein et ont observé une variation de ses capacités diagnostiques. Une fluctuation des indices de performances est ainsi retrouvée avec des valeurs comprises entre 40 et 92% pour la sensibilité et entre 56 et 100% pour la spécificité (19,20). Après

adjonction de la CP, la méta analyse de Houssami et al. a estimé la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive à 79,6%, 98,3% et 97,1% respectivement (21). Actuellement, en cas de ganglion suspect de malignité à l'échographie, une CP est recommandée. Son association à l'EA permet la détection des patientes qui seraient éligibles à un CA d'emblée et optimise le geste chirurgical ainsi que ses durées et coûts en ne réalisant qu'un seul temps opératoire (22,23). Si l'exploration pré opératoire du creux axillaire n'est pas suspecte, une procédure du GS est effectuée.

En 2013, les recommandations des comités d'experts ont décrété comme gold standard la réalisation d'une EA associée à une CP dans la prise en charge pré opératoire du cancer du sein débutant ou localement évolué (24). Cependant, la pertinence d'un tel examen dans ce contexte de désescalade chirurgicale où un CA n'est indiqué qu'en cas de 3 GS macrométastiques (N+) nécessite vraisemblablement d'être redéfinie. Peut-on obtenir une stadification ganglionnaire fiable sans exérèse chirurgicale ? La réalisation d'un CA d'emblée en cas d'EA et de CP positives ne risque-t-elle pas d'entraîner un sur traitement des patientes en cas de CA faiblement envahi (< 3N+) ? L'EA associée à la CP ne pourrait devenir pertinente que si elle permet de discriminer précisément les patientes avec une atteinte ganglionnaire limitée (1 à 2 N+) de celles avec au moins trois GA métastatiques. Pourrait-elle nous permettre de pratiquer une chirurgie axillaire mini invasive ciblée uniquement sur les ganglions suspects ?

L'objectif de notre étude prospective est d'analyser les performances diagnostiques de l'EA +/- associée à la CP dans la détection d'une atteinte axillaire métastatique et dans son degré d'envahissement. Ces données ont également été analysées dans un sous-groupe de patientes respectant les critères d'inclusion de l'essai ACOSOG Z0011, afin d'évaluer la capacité de cet examen à être discriminant sur le degré d'envahissement (moins ou plus de 3 GA suspects).

## **II) MATERIELS ET METHODES**

### **2.1) Protocole et patientes**

EPOXY est une étude de cohorte prospective unicentrique française évaluant les performances de l'EA +/- CP sur la détection d'un envahissement ganglionnaire axillaire. Le promoteur de cette étude est l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) site René Gauducheau à Nantes. La période d'étude s'est étendue de juin 2017 à février 2019. L'étude a été conduite conformément à la déclaration d'Helsinki et aux lois relatives à la protection des personnes et de leurs données (comité d'éthique n° 2017/33, registre des activités de traitement n° 140).

#### **Objectif principal et secondaire**

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les performances diagnostiques de l'EA +/- CP dans la détection d'un envahissement ganglionnaire axillaire et dans son degré d'envahissement. L'objectif secondaire était d'analyser ces résultats dans un sous-groupe de patientes présentant les mêmes caractéristiques que celles incluses dans l'étude ACOSOG Z0011.

#### **Critère de jugement principal et secondaire**

Le critère de jugement principal était la valeur prédictive négative (VPN) soit la probabilité qu'il n'y ai pas d'envahissement ganglionnaire lorsque l'EA +/- la CP étaient négatives. Le critère de jugement secondaire était l'évaluation de la VPN dans un sous-groupe de patientes respectant les critères de l'essai ACOSOG Z0011. Les autres indices de performances usuels, définis comme critères secondaires, à savoir sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive, ont également été analysés. La sensibilité était définie comme la probabilité que l'EA +/- CP soient positives lorsque la patiente présentait un envahissement ganglionnaire. La spécificité était définie comme la probabilité que l'EA +/- CP soient négatives lorsque la patiente ne présentait pas d'envahissement ganglionnaire. La valeur prédictive

positive (VPP) était définie comme la probabilité que la patiente présentait un envahissement ganglionnaire lorsque l'EA +/- CP étaient positives.

### **Critères d'inclusion et de non inclusion**

Toutes les patientes de plus 18 ans prises en charge au Centre René Gauducheau pour un cancer du sein avéré ou une lésion mammaire suspecte de cancer du sein ont bénéficié d'une EA +/- complétée par une CP lorsque l'EA était anormale. Les patientes étaient incluses en cas de tumeur infiltrante prouvée histologiquement et nécessitant une chirurgie première associant le sein (traitement conservateur ou mastectomie) et l'aisselle (GS +/- CA ou CA d'emblée).

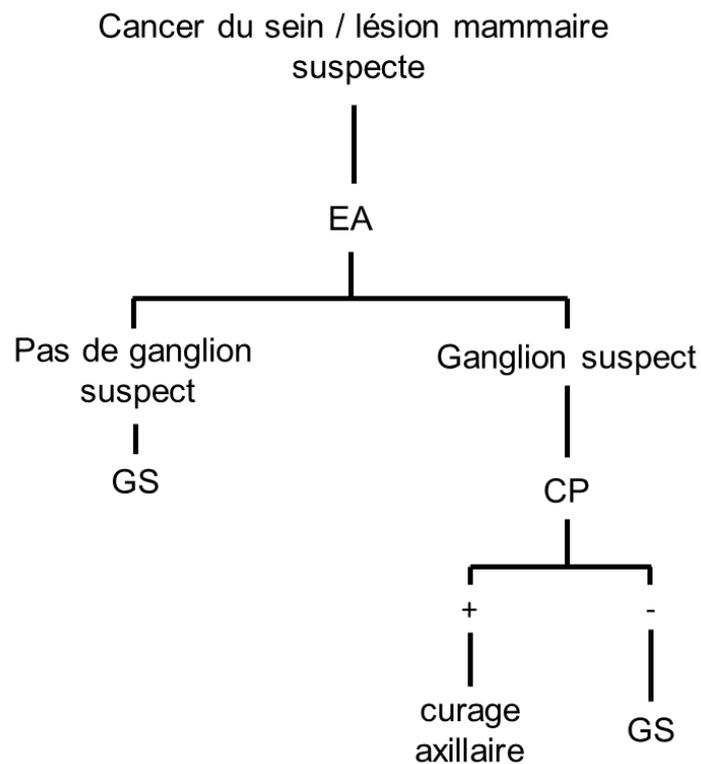
Les critères de non inclusion concernaient les patientes avec les caractéristiques suivantes :

- Lésions bénignes ou lésions d'hyperplasie canalaire atypique
- Traitement néo adjuvant
- Cancer canalaire in situ
- Antécédent de cancer du sein
- Tumeurs multicentriques

### **Design de l'étude**

A l'issue de la consultation initiale et après vérification des critères d'éligibilité par le chirurgien, chaque patiente recevait une note d'information avec recueil écrit de leur consentement à participer à l'étude. Une évaluation clinique préopératoire du statut tumoral et ganglionnaire axillaire était alors réalisée, complétée d'une EA. En cas de ganglion(s) suspect(s) à l'EA (cf. « évaluation du statut ganglionnaire »), une CP ganglionnaire était réalisée. En présence de cellules carcinomateuses à la CP, un CA était d'emblée effectué lors de la chirurgie mammaire. Si l'EA était considérée comme normale (absence de ganglion suspect) et/ou la CP étaient négatives, une procédure du GS était réalisée conjointement à la chirurgie.

Toutes les patientes bénéficiaient d'un traitement chirurgical associant le sein (traitement conservateur ou mastectomie) et l'aisselle (GS +/- CA ou CA d'emblée). Après analyse histologique des pièces opératoires, une radiothérapie de l'ensemble du sein et la prescription d'une chimiothérapie et ou d'une hormonothérapie pouvaient être effectuées après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire. La consultation à un mois en postopératoire marquait la fin de l'étude (figure 1).



**Figure 1** : Schéma du protocole EPOXY

## 2.2) Evaluation du statut ganglionnaire axillaire

### Echographie axillaire et cytoponction ganglionnaire

Une sonde échographique à haute fréquence était utilisée pour évaluer le statut ganglionnaire. La recherche d'un envahissement ganglionnaire axillaire était effectuée selon le principe du GS, suivant la ligne axillaire de la partie inférieure de l'aisselle jusqu'aux régions

sous et sus claviculaires et particulièrement de deux zones délimitées par le muscle grand pectoral en avant, le muscle grand dorsal en arrière et les vaisseaux axillaires en haut.

Les caractéristiques en faveur d'un ganglion suspect étaient ; l'épaississement focalisé ou diffus du cortex avec une valeur seuil supérieure ou égale à 3 voire 2,5 mm en cas d'épaississement focalisé (mesure perpendiculaire au grand axe), la disparition ou le caractère excentré du hile central hyperéchogène, une forme globalement ronde, des contours irréguliers et des vaisseaux pénétrants en étude Doppler. En cas de suspicion d'envahissement ganglionnaire à l'EA, une CP à l'aiguille fine du ou des ganglions était réalisée. Ces prélèvements étaient réalisées sans aspiration et par un mouvement de va et vient sur le cortex ganglionnaire. Le matériel était ensuite étalé sur lame non fixée, séché à l'air puis lu après coloration au May-Grünwald-Giemsa. Un CA était d'emblée indiqué en cas de positivité de l'analyse histologique de la CP (annexe 1 : fiche échographique). Lorsque l'EA n'avait pas été préalablement réalisée (prise en charge initiale dans un autre centre), elle était effectuée systématiquement dans notre établissement. Cette exploration échographique était donc parfois réalisée après la biopsie mammaire (nécessaire au diagnostic de cancer du sein) et cet ordre chronologique a été relevé dans notre étude.

### **Technique du ganglion sentinelle**

En cas de procédure du GS, les patientes bénéficiaient, la veille ou quelques heures avant l'intervention, de deux injections sous cutanées de 1 ml de  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur rhénium colloïde en péri aréolaire dans le quadrant tumoral. Après injection, un massage de 3 à 5 minutes de tout le sein était effectué pour augmenter le flux lymphatique afférent et ainsi la clairance du radio pharmaceutique. En per opératoire, l'adjonction de la technique colorimétrique (injection intra tumorale ou péri aréolaire de 2 ml de bleu patenté) était laissée au libre choix du chirurgien. Le prélèvement du ou des GS était effectué en fonction du degré de radioactivité émis par le ganglion détecté à l'aide d'une sonde gamma. Un GS était défini par l'émission d'une radioactivité supérieure à deux fois le bruit de fond (sein controlatéral) et/ou par une

coloration bleue (en cas de double détection). En cas de ganglion présent en amont du GS et non émetteur de radioactivité, celui-ci était considéré comme de « rencontre ».

### **Analyses anatomopathologiques du curage axillaire**

En présence de cellules carcinomateuses à la CP ou d'envahissement macro métastatique extensif du GS ( $\geq 3N$ ), un CA était réalisé.

L'analyse histologique des ganglions issus du CA était réalisée après fixation et inclusion en paraffine. Les ganglions étaient coupés successivement en tranches de 2 mm d'épaisseur puis analysés après coloration d'Hemalun-Eosine-Safran (HES). L'anatomopathologiste décrivait l'envahissement ganglionnaire axillaire selon la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC 2018) en quatre groupes :

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique
- N0(i+) : présence de cellules tumorales isolées  $\leq 0,2$  mm
- N1mi : micro métastases  $> 0,2$  mm et  $\leq 2$ mm
- N1 et plus en cas de macro métastases ( $>2$  mm)

### **Cas particulier de l'analyse OSNA**

Dans notre centre, tous les GS étaient analysés par la technique OSNA (One Step Nucleic Acid Amplification ou Amplification d'Acide Nucléique en Une Etape) (hors chimiothérapie néo adjuvante). Une analyse extemporanée pouvait y être associée pour les patientes ne respectant pas les critères de l'étude ACOSOG Z0011 ou présentant des comorbidités (contre indiquant la réalisation de deux temps opératoires). L'objectif de cette analyse extemporanée était la réalisation d'un CA complémentaire dans le même temps opératoire en cas de détection d'un envahissement métastatique.

L'analyse OSNA repose sur la détection, après amplification génique, du niveau d'expression de l'Acide Ribonucléique Messenger (ARNm) de la cytokératine 19 (CK19). La CK19 est un marqueur des cellules épithéliales de métastases ganglionnaires normalement non présentes

dans un tissu ganglionnaire lymphatique sain. La totalité du GS était analysée et les résultats étaient exprimés en (-), (+) et (++) en fonction du degré d'amplification de l'ARNm de la CK19 (concentrations d'ARNm CK19/ $\mu$ L = Ccp/ $\mu$ L). Cette évaluation quantitative et qualitative permettait ainsi de donner une indication sur la taille tumorale (figure 2). En plus d'être une technique d'analyse extemporanée rapide (15 à 30 minutes), celle-ci permettait de réaliser un CA complémentaire dans le même temps opératoire en cas de positivité.

	CK19 Q.	CK19 SQ.	CK19 C. [cCP/ $\mu$ L]	cCP/ $\mu$ L range	Indication sur la taille histologique	
	(Pos.)	(++)	$\geq 5.0E+03$	$\geq 5000$	$\geq 2$ mm Macrométastase	1.0E+08 cCP/ $\mu$ L
	(Pos.)	(+)	2.5E+02 - 5.0E+03	250 - 4999	0.2 - 2 mm Micrométastase	5000 cCP/ $\mu$ L
	* (Neg.)	(-)	1.6E+02 - 2.5E+02	160 - 249	< 0.2 mm	250 cCP/ $\mu$ L
	(Neg.)	(-)	<1.6E+02	56 - 159	Négatif	160 cCP/ $\mu$ L
						56 cCP/ $\mu$ L

ITCs?

- Seuil de mesure quantitative (LoQ): 160 cCP/ $\mu$ L
- Seuil de détection (LoD): 56 cCP/ $\mu$ L

**Figure 2 :** Tableau d'interprétation des résultats OSNA

### 2.3) Modalités de recueil des données

Les données étaient recueillies de manière indirecte à partir des éléments du dossier médical clinique de la patiente (courriers, comptes rendus d'exams, de consultation, d'hospitalisation) et transcrites anonymement dans un cahier d'observation électronique (e-CRF) (CS Online Clinsight®, Cenon, France) (annexe 2 : e-CRF vierge).

## **2.4) Analyses statistiques**

### **Analyses descriptives**

Il s'agissait d'analyses descriptives portant sur l'ensemble des patientes de la cohorte ayant eu une EA +/- associée à une CP ganglionnaire et des données issues du GS et/ou du CA. Elles ont été représentées par des estimations ponctuelles, nombres et pourcentages pour les variables qualitatives et par des moyennes, écarts-types, médianes et quartiles pour les variables quantitatives.

### **Analyses des critères de jugement**

Les indices de performance usuels (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative) et leur intervalle de confiance à 95% ont été estimés à partir de la cohorte. Le critère de jugement principal était la valeur prédictive négative.

Afin de calculer les indices de performance, les résultats des examens ont été classés selon les règles suivantes :

- Vrai positif : examen positif suivi par un diagnostic histologique d'envahissement ganglionnaire.
- Vrai négatif : examen négatif non suivi par un diagnostic histologique d'envahissement ganglionnaire.
- Faux positif : examen positif non suivi par un diagnostic histologique d'envahissement ganglionnaire.
- Faux négatif : examen négatif suivi par un diagnostic histologique d'envahissement ganglionnaire.

La comparaison entre les résultats obtenus à l'EA +/- CP ganglionnaire et l'analyse anatomopathologique a été réalisée à l'aide d'un test de McNemar. Des tests de Chi2 et exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les résultats de l'EA et du couple EA/CP, dans la détection de micro ou de macro métastases et selon le délai de réalisation avec la biopsie

mammaire. Une p-value inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

### **Degré de signification statistique prévu**

Considérant un risque alpha de 5% et une formulation bilatérale, le recrutement de 240 patientes permettra d'assurer une puissance du test de McNemar supérieure à 80%.

### **Nombre de sujets prévus**

Il est prévu une période d'inclusion de 1 an. Sachant qu'environ 40 à 45 patientes sont adressées chaque mois à l'ICO sur le site René Gauducheau pour un cancer du sein et bénéficiant d'une prise en charge chirurgicale première, il est donc prévu de recruter 240 patientes.

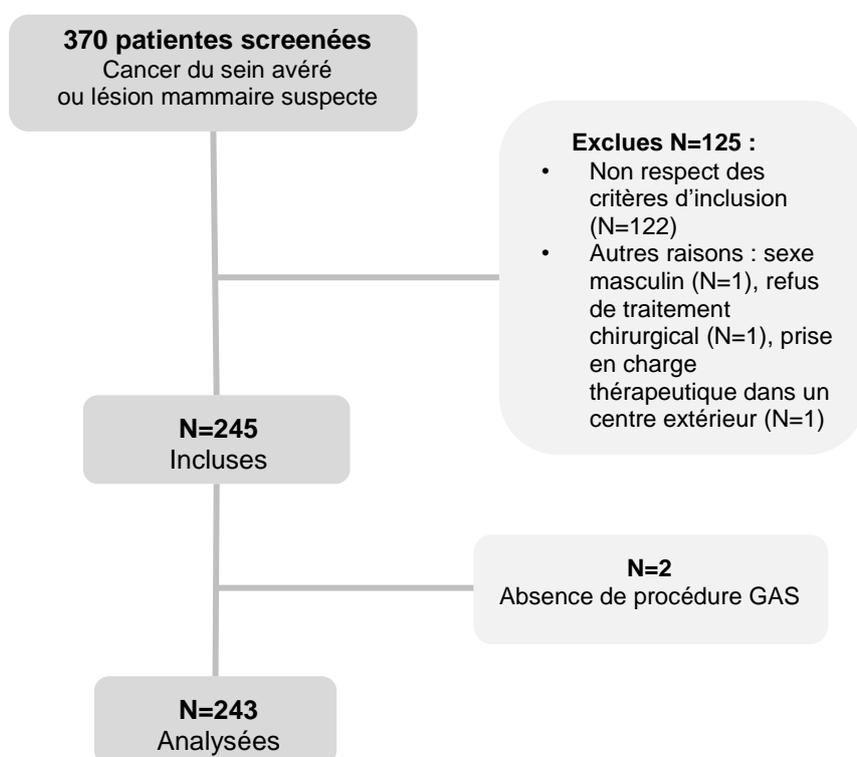
Des données préliminaires ont permis d'estimer le pourcentage attendu de paires discordantes au sein de la cohorte :

- patientes ayant un résultat histologique positif avec un examen échographique ± CP négative p01= 20-25% ;
- patientes ayant un résultat histologique négatif avec un examen échographique ± CP positive p10= 5-10% ;

### III) RESULTATS

#### 3.1) Caractéristiques des patientes

De juin 2017 à février 2019, 370 patientes ont été screenées. La période d'inclusion a été étendue au-delà de un an afin d'atteindre les objectifs de recrutement. 125 patientes ont été exclues (critères d'exclusion détaillés dans la figure 3) et 2 patientes n'ont pas été analysées en raison de l'absence d'analyse histologique de GA. L'une d'elles présentait une tumeur phyllode maligne et la biopsie tumorale pré opératoire était initialement bénigne pour l'autre patiente (figure 3).



**Figure 3** : Diagramme de flux de l'étude EPOXY

L'âge et l'IMC moyen était de 59,5 ans et 24,19 kg/m<sup>2</sup> respectivement. Les patientes consultaient avec un diagnostic déjà établi de cancer du sein dans 93,8% des cas. Il s'agissait de tumeurs du quadrant supéro externe, de l'union des quadrants externes et de l'union des quadrants supérieurs dans 32,5%, 13,6% et 18,9% des cas respectivement. La taille tumorale moyenne était de 15 mm. Il s'agissait de lésions T0-T1 et T2-T3 dans 79,9% et 20,1% des cas

respectivement. Il n'y avait pas d'envahissement ganglionnaire clinique soit un statut N0 pour 231 patientes. Les types histologiques les plus fréquemment retrouvés étaient le carcinome infiltrant de type non spécifique (85,2%) et le carcinome lobulaire infiltrant (13,2%) de grade I et II dans 38,8% et 52,5% des cas respectivement. Les tumeurs étaient majoritairement hormono sensibles (récepteurs aux œstrogènes 88,8% et récepteurs à la progestérone 84,3%) et n'exprimaient pas le récepteur HER2 (89,7%) (tableau 1).

**Tableau 1** : Caractéristiques cliniques et pathologiques des 243 patientes analysées

<b>Caractéristiques</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Age médian en années (valeurs extrêmes)</b>	59,5 (27-87)	
<b>IMC médian (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,2	
<b>Typologie</b>		
Cancer du sein avéré	228	93,8
Lésion mammaire suspecte	15	6,2
<b>Localisation de la tumeur*</b>		
QIE	16	6,6
QII	10	4,1
QSE	79	32,5
QSI	23	9,5
Rétro aréolaire	10	4,1
UQE	33	13,6
UQInf	14	5,8
UQInt	12	4,9
UQS	46	18,9
<b>Classification TNM* : T</b>		
T0	83	34,2
T1	111	45,7
T2	43	17,7
T3	6	2,5
<b>Classification TNM : N</b>		
N0	231	95,1
N1	10	4,1
N2	2	0,8
<b>Type histologique</b>		
CITNS*	207	85,2
CLI*	32	13,2
Autres	4	0,2
<b>Grade SBR*</b>		
I	94	38,8
II	127	52,5
III	21	8,7
<b>Expression des récepteurs hormonaux*</b>		
RE +	215	88,8
RE -	27	11,2
RP +	204	84,3
RP -	38	15,7
<b>Statut HER 2*</b>		
Non surexprimé	217	89,7
Surexprimé	24	9,9

\* Localisation de la tumeur : quadrant inféro externe (QIE), quadrant inféro interne (QII), quadrant supéro externe (QSE), quadrant supéro interne (QSI), union des quadrants externes (UQE), union des quadrants inférieurs (UQInf), union des quadrant internes (UQInt), union des quadrants supérieurs (UQS), TNM : Classification clinique TNM selon l'AJCC 2018 (American Joint Committee on Cancer), CITNS : carcinome infiltrant de type non spécifique, CLI : carcinome lobulaire infiltrant, SBR : Scarff Bloom Richardson grading system modifié par Elston Ellis, RE : récepteurs à l'œstrogène, RP : récepteur à la progestérone, HER2 : recherche de sa surexpression en analyse immunohistochimique (3+)

### 3.2) Evaluation pré opératoire échographique +/- cytologique du statut ganglionnaire axillaire

#### Résultats de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire des 243 patientes incluses

Sur les 243 patientes analysées, 200 patientes avaient une EA normale et 43 patientes avaient au moins un ganglion d'aspect suspect à l'EA. La CP, en cas d'EA anormale, a révélé la présence de cellules carcinomateuses pour 21 patientes. Une patiente a refusé la réalisation de la CP (tableau 2).

**Tableau 2** : Répartition des 243 patientes analysées en fonction des résultats de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire

Résultats de l'EA*	N	Résultats de la CP*		
		Non réalisée	Envahissement ganglionnaire	Pas d'envahissement ganglionnaire
Pas de ganglion suspect	200			
Ganglion(s) suspect(s)	43	1	21	21

\*EA : échographie axillaire, N : nombre de patientes, CP : cytoponction

Sur les 243 patientes analysées, 228 avaient un diagnostic de cancer du sein avéré et 15 présentaient une lésion mammaire suspecte lors de la consultation initiale (tableau 1). L'exploration échographique axillaire a été réalisée après la biopsie tumorale mammaire pour 165 d'entre elles (réalisation préalable de la biopsie dans un centre extérieur) avec un délai médian de 14 et 16 jours. 78 patientes soit 32,1% des patientes analysées ont bénéficié d'une stadification ganglionnaire pré opératoire avant la biopsie tumorale mammaire avec un délai médian de deux jours (tableau 3).

**Tableau 3** : Résultats de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire en fonction de l'ordre chronologique de réalisation de l'échographie axillaire par rapport à la biopsie tumorale mammaire des 243 patientes analysées.

Résultats de l'EA +/- de la CP*	Chronologie de l'EA**					
	Après la biopsie mammaire			Avant la biopsie mammaire		
	N	%	Délai médian* (min,max)	N	%	Délai médian (min,max)
<b>Aucun ganglion suspect</b>	<b>137</b>	<b>56,4</b>	<b>-14 (-21,-1)</b>	<b>63</b>	<b>31,5</b>	<b>2 (0,14)</b>
<b>Ganglion suspect</b>	<b>28</b>	<b>11,5</b>	<b>-16 (-13,-2)</b>	<b>15</b>	<b>6,2</b>	<b>2 (0,21)</b>
Envahissement ganglionnaire	16	6,6	-15 (-362,-2)	5	2,1	2 (2,8)
Pas d'envahissement ganglionnaire	12	4,9	-18 (-41,-6)	9	3,7	3 (0,21)

\*EA : échographie axillaire, CP : cytoponction, N : nombre de patientes, \*\*Chronologie de l'EA : délai médian en jours

## Description échographique et cytologique des ganglions suspects d'envahissement métastatique (N=43 patientes)

Dans 76,7% des cas, il n'y avait qu'un seul ganglion ayant des caractéristiques morphologiques suspectes à l'EA. Sept patientes avaient plus d'un ganglion d'apparence suspecte à l'EA. Ils étaient préférentiellement localisés dans les zones mammaire externe (51,2%) et axillaire et/ou interpectorale et/ou rétropectorale (60,5%). L'exploration échographique ganglionnaire de la région sous claviculaire, homolatérale à la tumeur, était suspecte pour une patiente. Pour 4 patientes, la zone anatomique n'a pas été décrite (9,3%). La CP ganglionnaire a révélé la présence de cellules carcinomateuses dans 48,8% des cas. Un épaissement cortical de 3 mm et plus était retrouvé pour 40 patientes. L'aspect cortical était diffus pour 18 patientes et focal pour 20 patientes (tableau 4).

**Tableau 4 :** Résultats de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire des 43 patientes avec échographie axillaire suspecte

Variables	N	%
<b>Nombre de ganglions suspects à l'EA</b>		
1	33	76,7
2	7	16,3
3	2	4,7
<b>Aires ganglionnaires atteintes</b>		
Zone 1 : mammaire externe	22	51,2
Zone 2 : axillaire / interpectorale / rétropectorale	26	60,5
Sous claviculaire	1	2,3
Sus claviculaire	0	
Mammaire interne	0	
Non connue	4	9,3
<b>Epaisseur corticale</b>		
< à 3 mm	3	7,5
≥ à 3 mm	40	93
diffus	18	45
focal	20	50
sans hile	5	12,5
<b>Résultats CP</b>		
Pas d'envahissement ganglionnaire	21	48,8
1 N+	20	46,5
2 N+	1	2,3

*EA : échographie axillaire, CP : cytoponction, N : nombre de patientes, N+ : envahissement ganglionnaire cytologique*

### 3.3) Analyses anatomopathologiques définitives du statut ganglionnaire axillaire

#### Résultats anatomopathologiques en cas d'échographie axillaire normale (N=200)

Parmi les 200 patientes avec une EA normale, 199 ont bénéficié d'une procédure de GS avec 2,03 ganglions détectés en moyenne. Une patiente a bénéficié d'un CA d'emblée devant la taille tumorale évaluée à plus de 5 cm et l'indication de mastectomie totale. Pour 144 d'entre elles, les GS n'étaient pas envahis (72,4%). Une atteinte micro métastatique était détectée pour 25 patientes, macro métastatique pour 26 patientes, micro et macro métastatique pour 4 patientes mais aucune patiente n'avait plus de 3 GS atteints. En cas de CA complémentaire (N=19), l'analyse anatomopathologique des GA issus du CA était normale pour 13 patientes (68,4%) et 7 patientes (36,8%) avaient un envahissement micro et/ou macro métastatique dont une patiente avec un envahissement extensif ( $\geq 3$  N+) (tableau 5).

**Tableau 5 :** Résultats anatomopathologiques du ou des ganglion(s) sentinelle(s) et des curages axillaires des 200 patientes avec échographie axillaire normale

Variables	Nombre de patientes : N	%
<b>Résultats histologiques du GS* (N=199)</b>		
Nombre moyen de ganglions prélevés	2,03	
Indemnes	144	72,4
Micrométastases	29	14,6
Macrométastases	30	30
≥ 3	0	
<b>Résultats histologiques en cas de CA** complémentaire (N=19)</b>		
Nombre moyen de ganglions prélevés	7,9	
Indemnes	13	68,4
Micrométastases	2	10,5
Macrométastases	5	26,3
≥ 3	1	5,3

\* GS analysés en HES et IHC : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et IHC négative (NO i-), absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et IHC positive avec des amas cellulaires  $\leq 0,2$  mm (NO i+), micro métastases  $> 0,2$  mm et  $\leq 2$  mm (N1 mi), macro métastases  $< 2$  mm (N1)

\*\* CA analysé en HES : micro métastases  $> 0,2$  mm et  $\leq 2$  mm (N1 mi), macro métastases  $< 2$  mm (N1)

### **Résultats anatomopathologiques en cas d'échographie axillaire suspecte et de cytoponction ganglionnaire négative (N=21)**

Parmi les 21 patientes qui présentaient une EA suspecte avec une CP négative, 18 patientes ont eu une procédure de GAS avec analyse extemporanée (procédure OSNA) dont 3 ont été complétées par un CA et 3 patientes ont eu d'emblée un CA.

Dans notre série, en moyenne 3,1 ganglions sentinelles ont été retirés. Pour 50% des patientes, ils étaient indemnes de métastases et pour 44,4% d'entre elles, un envahissement macro métastatique était retrouvé dont deux patientes (11,1%) avec au moins 3 macro métastases. Un CA complémentaire a été effectué pour les deux patientes avec un envahissement métastatique extensif au GS ( $\geq 3N+$ ) et pour une patiente avec une micro et une macro métastase au GS et bénéficiant d'une mastectomie totale. Il y avait en moyenne 10,3 ganglions retirés avec un envahissement macro métastatique inférieur à 3 ganglions pour deux d'entre elles et aucune patiente n'avait un envahissement métastatique extensif ( $\geq 3N+$ ). Le CA était indemne de métastase pour une patiente.

En raison d'un échec de procédure du GAS (N=2) et devant un envahissement ganglionnaire clinique associé à une lésion tumorale classée T4 (N=1), 3 patientes ont eu un CA d'emblée. Il y avait en moyenne 9,7 ganglions retirés avec un envahissement macro métastatique inférieur à 3 ganglions pour deux d'entre elles. Le CA était indemne de métastase pour une patiente (tableau 6).

**Tableau 6** : Résultats anatomopathologiques du ou des ganglion(s) sentinelle(s) et des curages axillaires des 21 patientes avec échographie axillaire suspecte et cytoponction ganglionnaire négative

Variables	Nombre de patientes : N	%
<b>Résultats histologiques du GS*</b>		
Nombre moyen de ganglions prélevés	3,1	
Indemnes	9	50
Micro métastases	2	11
Macro métastases	8	44,4
<3	6	33,3
≥3	2	11,1
<b>Résultats histologiques du CA** complémentaire</b>		
Nombre moyen de ganglions prélevés	10,3	
Indemnes	1	33,3
Micro métastases	0	0
Macro métastases	2	66,7
<3	2	
≥3	0	
<b>Résultats histologiques en cas de CA d'emblée**</b>		
Nombre moyen de ganglions prélevés	9,7	
Indemnes	1	33,3
Micro métastases	0	0
Macro métastases	2	66,7
<3	2	
≥3	0	

\* GS analysés en HES et IHC : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et IHC négative (NO i-), absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et IHC positive avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (NO i+), micro métastases > 0,2 mm et ≤ 2mm (N1 mi), macro métastases < 2mm (N1)

\*\* CA analysé en HES : micro métastases > 0,2 mm et ≤ 2mm (N1 mi), macro métastases < 2mm (N1)

### Résultats anatomopathologiques en cas d'échographie axillaire suspecte et de cytoponction ganglionnaire positive (présence de cellules carcinomateuses) (N=21)

En cas d'EA suspecte et de CP ganglionnaire positive, un CA a été d'emblée réalisé pour 21 patientes. Un envahissement macro métastatique a été détecté pour 18 patientes dont 10 patientes avec au moins 3 macro métastases. Le CA était indemne d'envahissement métastatique pour deux patientes. Une patiente présentait un ganglion intra mammaire dans la zone de tumorectomie, largement macro métastatique et avec dépassement capsulaire. Concernant l'autre patiente, elle a bénéficié d'un CA d'emblée devant la présence de cellules carcinomateuses à la CP d'une adénopathie sous claviculaire homolatérale associée à une lésion tumorale de 60 mm et son refus de chimiothérapie néo adjuvante (tableau 7).

**Tableau 7** : Résultats anatomopathologiques des curages axillaires des 21 patientes avec échographie axillaire suspecte et cytoponction ganglionnaire positive (présence de cellules carcinomateuses)

Variables	Nombre de patientes : N	%
<b>Résultats histologiques du CA*</b>		
Indemnes	2	9,5
Micrométastases	1	4,8
Macrométastases	18	85,7
<3	8	38
≥3	10	55,6

\* CA analysé en HES : micro métastases > 0,2 mm et ≤ 2mm (N1 mi), macro métastases < 2mm (N1)

### 3.4) Performances de l'échographie axillaire dans la détection des micro et des macro métastases

Parmi les 200 patientes qui avaient une EA normale, 169 avaient une analyse anatomopathologique des GS indemne de macro métastase soit une VPN de 84,5% et une spécificité de 92,3%. Il était retrouvé un envahissement macro métastatique (au moins 1 macro métastase) à l'analyse anatomopathologique des GS pour 31 patientes (15,5%) dont une seule patiente avec plus de 2 macro métastases (tableau 8). Parmi ces 31 patientes, il s'agissait d'un envahissement des GS pour 30 d'entre elles et d'un envahissement du ganglion de rencontre pour 1 d'entre elles.

**Tableau 8 :** Performances de l'échographie axillaire dans la détection des macro métastases

Résultats de l'EA*	Analyse histologique des GA (GS + CA)**		
	N-	N+	Total
Au moins 1 ganglion suspect / envahi	N=14 % ligne : 32,6 % colonne : 7,7	<b>N=29</b> <b>% VPP : 67,4</b> <b>% Se : 48,3</b>	N= 43 % = 17,7
Pas de ganglion suspect	<b>N=169</b> <b>% VPN : 84,5</b> <b>% Spe : 92,3</b>	N=31 % ligne : 15,5 % colonne : 51,6	N = 200 % = 82,3
Total	N = 183 % = 75,3	N = 60 % = 24,7	N = 243

\* EA : échographie axillaire, \*\* GA : ganglion axillaire, GS : ganglion sentinelle, CA : curage axillaire, N- : absence d'envahissement ganglionnaire, N+ : envahissement ganglionnaire caractérisé par au moins 1 macro métastase

Parmi les 200 patientes qui avaient une EA normale, 144 avaient une analyse anatomopathologique des GA indemne de toute métastase (micro ou macro métastase) soit une VPN de 72% et une spécificité de 92,3%. Il était retrouvé un envahissement micro ou macro métastatique (au moins 1 micro ou 1 macro métastase) à l'analyse anatomopathologique des GA pour 56 patientes (28 %) (tableau 9).

**Tableau 9** : Performances de l'échographie axillaire dans la détection des micro ou des macro métastases

Résultats de l'EA*	Analyse histologique des GA (GS + CA)**		
	N-	N+	Total
Au moins 1 ganglion suspect	N=12 % ligne : 27,9 % colonne : 7,7	<b>N=31</b> <b>% VPP : 72,1</b> <b>% Se : 35,6</b>	N= 43 % = 17,7
Pas de ganglion suspect	<b>N=144</b> <b>% VPN : 72</b> <b>% Spe : 92,3</b>	N=56 % ligne : 28 % colonne : 64,4	N = 200 % = 82,3
Total	N = 156 % = 64,2	N = 87 % = 35,8	N = 243

\* EA : échographie axillaire, \*\* GA : ganglion axillaire, GS : ganglion sentinelle, CA : curage axillaire, N- : absence d'envahissement ganglionnaire, N+ : envahissement ganglionnaire caractérisé par au moins 1 micro ou 1 macro métastase

### 3.5) Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des macro métastases

Parmi les 222 patientes avec une EA normale et/ou suspecte mais avec une CP négative (ou non réalisée, refus de la CP par une patiente), 181 avaient une analyse anatomopathologique définitive (GS et CA) indemne de macro métastase (N-) soit une VPN de 81,5%. Les autres valeurs de performances du couple EA/CP étaient de 98,4%, 85,7% et 30,5% pour la spécificité, la VPP et la sensibilité respectivement. Parmi les 21 patientes qui présentaient un envahissement métastatique ganglionnaire à l'EA et à la CP, 3 avaient une analyse anatomopathologique définitive (GS et CA) indemne de macro métastase (N). Parmi les 222 patientes qui ne présentaient pas d'envahissement métastatique ganglionnaire à l'EA et/ou à la CP, 41 avaient au moins 1 macro métastase à l'analyse anatomopathologique définitive (GS et CA) soit un taux de faux négatifs de 18,5% (tableau 10).

**Tableau 10** : Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des macro métastases

Résultats de l'EA +/- de la CP*	Analyse histologique des GA (GS + CA)**		
	N-	N+	Total
Pas de ganglion suspect	N=181 % VPN : 81,5 % Spe : 98,4	N=41 % ligne : 18,5 % colonne : 69,5	N= 222 % = 90,9
Au moins 1 ganglion envahi	N=3 % ligne : 14,3 % colonne : 1,6	N=18 % VPP : 85,7 % Se : 30,5	N = 21 % = 8,6
Total	N = 184 % = 75,7	N = 59 % = 24,3	N = 243

\* EA : échographie axillaire, CP : cytoponction, \*\*GA : ganglion axillaire, GS : ganglion sentinelle, CA : curage axillaire, N- : absence d'envahissement ganglionnaire, N+ : envahissement ganglionnaire caractérisé par au moins 1 macro métastase

Les performances du couple EA/CP ont été analysées en fonction de leur chronologie de réalisation par rapport à la biopsie mammaire (diagnostic histologique de cancer mammaire). En cas de réalisation après la biopsie mammaire, les valeurs de performances du couple EA/CP étaient de 80,4%, 98,3%, 88,2% et 34,1% pour la VPN, la spécificité, la VPP et

la sensibilité respectivement (tableau 11). En cas de réalisation avant la biopsie mammaire, une diminution non significative de la sensibilité et de la VPP étaient observées (p=0,66). Les valeurs des performances du couple EA/CP étaient de 83,6%, 98,4%, 80% et 25% pour la VPN, la spécificité, la VPP et la sensibilité respectivement (tableau 12).

**Tableau 11** : Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des macro métastases après réalisation de la biopsie tumorale

Résultats de l'EA +/- de la CP*	Analyse histologique des GA (GS + CA)**		
	N-	N+	Total
Pas de ganglion suspect	<b>N=119</b>	N=29	N= 148
	<b>% VPN : 80,4</b> <b>% Spe : 98,3</b>	% ligne : 19,6 % colonne : 66	% = 89,7
Au moins 1 ganglion envahi	N=2	<b>N=15</b>	N = 17
	% ligne : 11,8 % colonne : 1,7	<b>% VPP : 88,2</b> <b>% Se : 34,1</b>	% = 10,3
Total	N = 121 % = 73,3	N = 44 % = 26,7	N = 165

\*EA : échographie axillaire, CP : cytoponction, \*\*GA : ganglion axillaire, GS : ganglion sentinelle, CA : curage axillaire, N- : absence d'envahissement ganglionnaire, N+ : envahissement ganglionnaire caractérisé par au moins 1 macro métastase

**Tableau 12** : Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des macro métastases avant réalisation de la biopsie tumorale

Résultats de l'EA +/- de la CP*	Analyse histologique des GA (GS + CA)**		
	N-	N+	Total
Pas de ganglion suspect	<b>N= 61</b>	N= 12	N= 73
	<b>% VPN : 83,6</b> <b>% Spe : 98,4</b>	% ligne : 16,4 % colonne : 75	% = 93,6
Au moins 1 ganglion envahi	N= 1	<b>N= 4</b>	N = 5
	% ligne : 20 % colonne : 1,6	<b>% VPP : 80</b> <b>% Se : 25</b>	% = 6,4
Total	N = 62 % = 79,5	N = 16 % = 20,5	N = 78

\* EA : échographie axillaire, CP : cytoponction, \*\*GA : ganglion axillaire, GS : ganglion sentinelle, CA : curage axillaire, N- : absence d'envahissement ganglionnaire, N+ : envahissement ganglionnaire caractérisé par au moins 1 macro métastase

### 3.6) Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des micro ou des macro métastases

Aucune micro ou macro métastase n'a été mise en évidence à l'analyse anatomopathologique des GA (GS et CA) pour 156 patientes sur les 243 analysées. Parmi les 222 patientes qui ne présentaient pas d'envahissement métastatique ganglionnaire à l'EA et/ou à la CP, 154 avaient une analyse anatomopathologique définitive (GS et CA) indemne de micro ou de macro métastase (N-) soit une VPN de 69,4%. Les autres valeurs de performances du couple EA/CP étaient de 98,7%, 90,5% et 21,8% pour la spécificité, la VPP et la sensibilité respectivement. Parmi les 21 patientes qui présentaient un envahissement métastatique ganglionnaire à l'EA et à la CP, 2 patientes avaient une analyse anatomopathologique définitive (GS et CA) indemne de micro ou de macro métastase (N-). Parmi les 222 patientes qui ne présentaient pas d'envahissement métastatique ganglionnaire à l'EA et/ou à la CP, 68 avaient au moins une micro ou une macro métastase à l'analyse anatomopathologique définitive (GS et CA) (tableau 13).

**Tableau 13 :** Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des micro ou des macro métastases

Résultats de l'EA +/- de la CP*	Analyse histologique des GA (GS + CA)**		
	N-	N+	Total
Pas de ganglion suspect	<b>N=154</b>	N=68	N= 222
	<b>% VPN : 69,4</b> <b>% Spe : 98,7</b>	% ligne : 30,6 % colonne : 78,2	% = 91,4
Au moins 1 ganglion envahi	N=2	<b>N=19</b>	N = 21
	% ligne : 9,5 % colonne : 1,3	<b>% VPP : 90,5</b> <b>% Se : 21,8</b>	% = 8,6
Total	N = 156 % = 64,2	N = 87 % = 35,8	N = 243

\* EA : échographie axillaire, CP : cytoponction, \*\*GA : ganglion axillaire, GS : ganglion sentinelle, CA : curage axillaire, N- : absence d'envahissement ganglionnaire, N+ : envahissement ganglionnaire caractérisé par au moins 1 micro ou 1 macro métastase

Les performances du couple EA/CP ont été analysées en fonction de leur chronologie de réalisation par rapport à la biopsie mammaire (diagnostic histologique de cancer mammaire). En cas de réalisation après la biopsie mammaire, les valeurs de performances du

couple EA/CP étaient de 69,6%, 98,1%, 88,2% et 25% pour la VPN, la spécificité, la VPP et la sensibilité respectivement (tableau 14). En cas de réalisation avant la biopsie mammaire, une augmentation non significative de la spécificité et de la VPP et une diminution non significative de la sensibilité étaient observée ( $p=1$ ). Les valeurs de performances du couple EA/CP étaient de 68,5%, 100%, 100% et 14,8% pour la VPN, la spécificité, la VPP et la sensibilité respectivement (tableau 15).

**Tableau 14** : Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des micro ou des macro métastases après réalisation de la biopsie tumorale

Résultats de l'EA +/- de la CP*	Analyse histologique des GA (GS + CA)**		
	N-	N+	Total
Pas de ganglion suspect	<b>N=103</b>	N=45	N= 148
	<b>% VPN : 69,6</b> <b>% Spe : 98,1</b>	% ligne : 30,4 % colonne : 75	% = 89,7
Au moins 1 ganglion envahi	N=2	<b>N=15</b>	N = 17
	% ligne : 11,8 % colonne : 1,9	<b>% VPP : 88,2</b> <b>% Se : 25</b>	% = 10,3
Total	N = 105 % = 63,6	N = 60 % = 36,4	N = 165

\* EA : échographie axillaire, CP : cytoponction, \*\*GA : ganglion axillaire, GS : ganglion sentinelle, CA : curage axillaire, N- : absence d'envahissement ganglionnaire, N+ : envahissement ganglionnaire caractérisé par au moins 1 micro ou 1 macro métastase

**Tableau 15** : Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des micro ou des macro métastases avant réalisation de la biopsie tumorale

Résultats de l'EA +/- de la CP*	Analyse histologique des GA (GS + CA)**		
	N-	N+	Total
Pas de ganglion suspect	<b>N=50</b>	N=23	N= 73
	<b>% VPN : 68,5</b> <b>% Spe : 100</b>	% ligne : 31,5 % colonne : 85,2	% = 94,8
Au moins 1 ganglion envahi	N=0	<b>N=4</b>	N = 4
		<b>% VPP : 100</b> <b>% Se : 14,8</b>	% = 5,2
Total	N = 50 % = 64,9	N = 27 % = 35,1	N = 77

\* EA : échographie axillaire, CP : cytoponction, \*\*GA : ganglion axillaire, GS : ganglion sentinelle, CA : curage axillaire, N- : absence d'envahissement ganglionnaire, N+ : envahissement ganglionnaire caractérisé par au moins 1 micro ou 1 macro métastase

### 3.7) Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection d'un envahissement métastatique extensif ( $\geq 3N+$ )

Parmi les 200 patientes avec une EA normale et qui ont bénéficié d'une procédure de GS et ou d'un CA, 199 patientes avaient une atteinte axillaire limitée ( $< 3N+$ ) soit une VPN de 99,5% et une spécificité de 86,5%. Lorsque l'EA était suspecte et/ou la CP positive (N=43), 12 patientes présentaient un envahissement métastatique extensif ( $\geq 3N+$ ) soit une VPP de 28% et une spécificité de 92% (tableau 16).

**Tableau 16** : Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection d'au moins 3 ganglions axillaires macro métastatiques

Résultats de l'EA +/- de la CP*	Nombre de GA atteints (GS + CA)*		
	N<3	N $\geq$ 3	Total
Pas de ganglion suspect	<b>N=199</b>	N=1	N=200
	% VPN : <b>99,5</b> % Spe : <b>86,5</b>	% ligne : 0,5 % colonne : 7,7	% = 82
Au moins 1 ganglion envahi	N=31	<b>N=12</b>	N = 43
	% ligne : 72,1 % colonne : 13,5	% <b>VPP : 28</b> % <b>Se : 92</b>	% = 17,7
Total	N=230	N=13	N=243
	%=94,7	%=5,3	

\* EA : échographie axillaire, CP : cytoponction, \*\*GA : ganglion axillaire, GS : ganglion sentinelle, CA : curage axillaire, Nombre de GA atteints issus du GS et/ou du CA

### 3.8) Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire appliquée au sous-groupe de patientes respectant les critères de l'étude ACOSOG Z0011

Sur les 243 patientes analysées, 111 respectaient l'ensemble des critères de l'étude ACOSOG Z0011. Parmi elles, 110 ne présentaient pas de ganglion suspect à l'EA et ont donc bénéficié d'une recherche de GS. L'analyse anatomopathologique ne retrouvait pas ou moins de 3 macro métastases pour 108 d'entre elles soit une VPN de 98,2% et une spécificité de 99,1%. 2 patientes présentaient 3 ou plus de 3 macro métastases à l'analyse du GS. Parmi les 111 patientes respectant les critères de l'étude ACOSOG, une seule patiente présentait au

moins un ganglion suspect à l'EA et à la CP. L'analyse anatomopathologique du CA, réalisé d'emblée devant la CP positive, comportait moins de 3 macro métastases (tableau 17).

**Tableau 17** : Performances de l'échographie axillaire et de la cytoponction ganglionnaire dans la détection des macro métastases dans un sous groupe de patientes respectant les critères de l'étude ACOSOG Z0011

Résultats de l'EA +/- de la CP*	Nombre de GA atteints (GS + CA)**		
	N<3	N≥3	Total
Pas de ganglion suspect	<b>N=108</b> % VPN : <b>98,2</b> % Spe : <b>99,1</b>	N=2 % ligne : 1,8 % colonne : 100	N=110 %=91,1
Au moins 1 ganglion envahi	N=1 % ligne : 100 % colonne : 0,9	<b>N=0</b>	N = 1 %=0,9
Total	N=109 %=98,2	N=2 %=1,8	N=111

\* EA : échographie axillaire, CP : cytoponction, \*\*GA : ganglion axillaire, GS : ganglion sentinelle, CA : curage axillaire, Nombre de GA atteints issus du GS et/ou du CA

#### **IV) DISCUSSIONS**

Depuis son émergence dans les années 1990 jusqu'à ce jour, le GS reste la méthode d'évaluation de référence du statut ganglionnaire. Cette technique était systématiquement associée au CA jusqu'au début des années 2000 afin d'en estimer le taux de faux négatifs et de valider sa faisabilité (7,8). Puis, une tendance de désescalade thérapeutique s'est progressivement installée. En 2005, l'American Society of Clinical Oncology et le comité d'experts de Saint Paul de Vence ont recommandé la pratique du CA seulement en cas d'envahissement métastatique du GS (micro et/ou macro métastatique) (9,10). Puis, c'est en 2010 que l'étude de Giuliano et al. viendra renforcer ce phénomène de désescalade chirurgicale du creux axillaire. Cet essai a randomisé 891 patientes présentant des tumeurs T1-T2, sans envahissement ganglionnaire clinique soit N0, et bénéficiant d'une chirurgie mammaire conservatrice associée à un traitement adjuvant en deux bras ; CA complémentaire en cas d'envahissement métastatique « limité » du GS (soit 1 à 2 GS micro ou macro métastatique) (N=445) versus GS seul (N=446). Les auteurs ont démontré une absence de supériorité du CA complémentaire en termes de survie globale et sans récurrence par rapport au GS avec une médiane de suivi de plus de six ans (12). En 2013, l'abstention chirurgicale axillaire en cas de GS micro métastatique est une option thérapeutique validée par nos sociétés savantes. Cette stratégie n'est cependant pas admise en cas de macro métastase du ou des GS (25). En effet, en raison de différents biais déjà évoqués, l'essai ACOSOG Z0011 ne fournissait pas un niveau de preuve suffisant pour valider l'omission de CA complémentaire en cas d'envahissement macro métastatique limité (< 3N+). C'est en 2017, soit avec un recul de presque 10 ans, que nos pratiques professionnelles ont définitivement changé. L'actualisation des résultats de Giuliano et al. ne retrouvait pas de différence significative en termes de récurrence ganglionnaire entre les deux bras (0,5% vs 1,5%) et la survie globale et la survie sans récurrence n'étaient pas non plus statistiquement différentes. Cette nouvelle publication a permis de lever les critiques initiales et de valider l'abstention de CA

complémentaire en cas d'atteinte limitée du GS (< 3 GS macro métastatiques) et lorsque l'ensemble des critères de l'étude ACOSOG étaient respectés (16,17).

L'envahissement métastatique ganglionnaire axillaire est un facteur pronostique majeur du cancer du sein. Toutefois, à un stade précoce, plus de 60% des patientes qui bénéficieront d'une prise en charge chirurgicale première n'auront pas d'atteinte ganglionnaire prouvée histologiquement (26,27). L'EA est actuellement l'examen le plus pertinent pour l'exploration axillaire et fait partie en tant que gold standard du bilan préopératoire systématique. Dans ce contexte de désescalade chirurgicale, les performances diagnostiques de l'EA, plus ou moins associée à la CP, dans la détection d'une atteinte ganglionnaire, nécessitent d'être redéfinies.

L'EA +/- associée à la CP ganglionnaire peut-elle discriminer les patientes avec une atteinte ganglionnaire limitée (1 à 2N+) de celles avec au moins 3 GA métastatiques ? Peut-on obtenir une stadification ganglionnaire fiable sans exérèse chirurgicale ? Ainsi, l'objectif de notre étude prospective a été d'analyser les performances diagnostiques de l'EA +/- associée à la CP dans la détection d'une atteinte axillaire métastatique et dans son degré d'envahissement.

#### **4.1) Les performances de l'échographie axillaire +/- cytoponction ganglionnaire dans la détection des macrométastases**

Dans notre étude, pour la détection d'au moins une macro métastase, l'EA seule avait des valeurs de performances de l'ordre de 84,5%, 92,3%, 67,4% et 48,3% pour la VPN, la spécificité, la VPP et la sensibilité respectivement. Lorsque la CP ganglionnaire était associée à l'EA, les performances variaient avec une baisse significative de la sensibilité (30,5%,  $p=0,01$ ) mais une augmentation de la spécificité (98,4%,  $p=0,01$ ) et de la VPP (85,7%,  $p=0,16$ ). Lorsque nous avons comparé ces données à celles de la littérature, notre étude avait le taux de VPN le plus élevé pour l'EA seule. Pour les autres indices de performances, nos valeurs étaient proches de celles retrouvées dans les essais avec les plus grands effectifs. En ce qui concerne les performances de l'EA, lorsqu'elle était associée à la CP, une plus grande

variabilité de nos résultats par rapport à ceux déjà publiés était observée et particulièrement pour la VPP et la sensibilité. Nos valeurs étaient alors parmi les plus faibles. Ceci est principalement lié à notre effectif plus restreint (N=243) et notamment à la réalisation d'une CP pour 43 patientes sur les 243 incluses. Une diminution de la sensibilité, lorsque l'EA était associée à la CP, était aussi retrouvée pour 4 essais parmi les 11 répertoriés (tableau 18) (20,23,28–37).

**Tableau 18** : Etudes évaluant les performances de l'échographie axillaire et de l'échographie axillaire +/- cytoponction ganglionnaire dans la détection d'au moins 1 macro métastase

Références	Année	Nombre de patientes	EA seule				EA + CP			
			VPN	Spe	VPP	Se	VPN	Spe	VPP	Se
Hinson et al. <sup>28</sup>	2008	112	X	69%	X	81%	X	100%	X	82%
Holwitt et al. <sup>29</sup>	2008	256	X	81%	X	79%	84%	99%	97%	71%
Schiettecatte et al. <sup>23</sup>	2010	148	X	X	X	X	70,2%	100,0%	100,0%	50,0%
Garcia Fernandez et al. <sup>20</sup>	2011	520	78%	97%	88%	48%	45%	100%	100%	79%
Solon et al. <sup>30</sup>	2012	445	70,4%	97,0%	94,2%	54,3%	70,1%	100,0%	100,0%	52,4%
Cools-Lartigue et al. <sup>37</sup>	2013	235	75,0%	55,0%	74,0%	55,0%	54,0%	100,0%	100,0%	69,0%
Ting et al. <sup>31</sup>	2014	247	86,4%	77,0%	58,0%	72,0%	86,7%	66,7%	79,4%	92,6%
Castellano et al. <sup>32</sup>	2014	1287	74,1%	94,3%	67,5%	26,2%	74,6%	100,0%	100,0%	83,7%
Farell et al. <sup>33</sup>	2015	679	77,1%	76,9%	63,8%	64,0%	71,9%	100,0%	100,0%	86,2%
Farshid et al. <sup>34</sup>	2015	303	78,1%	94,6%	79,2%	39,8%	55,6%	90,9%	96,3%	76,5%
Kramer et al. <sup>35</sup>	2016	2130	78,9%	83,5%	55,1%	47,5%	76,9%	99,9%	99,0%	29,7%
Gipponi et al. <sup>36</sup>	2016	400	82,5%	100,0%	100,0%	54,3%	79,4%	100,0%	100,0%	44,1%
EPOXY	2020	243	84,5%	92,3%	67,4%	48,3%	81,5%	98,4%	85,7%	30,5%

EA : échographie axillaire, CP : cytoponction ganglionnaire

Kramer et al. ont analysé rétrospectivement les résultats des analyses anatomopathologiques (GS et/ou CA) de 2130 patientes avec un cancer du sein classé de T1 à T3 et ayant toutes bénéficié d'une EA +/- associée à une CP. Pour détecter au moins une macro métastase, l'EA seule avait une VPN de 78,9%, une sensibilité de 47,5%, une spécificité de 83,5% et une VPP de 55,1%. L'association de la CP à l'EA entraînait une variation des performances avec une VPN de 76,9%, une sensibilité de de 29,7%, une spécificité de 99,9% et une VPP de 99%. Leurs critères échographiques définissant un GA suspect était un

épaississement cortical focalisé et/ou d'au moins 2,3 mm et une perte du hile central (35). Avec une méthodologie similaire, Castellano et al. ont inclus rétrospectivement 1287 patientes. Néanmoins, leurs critères échographiques en faveur d'un GA suspect ne précisait pas l'épaisseur corticale minimale. L'EA seule dans leur série avait une VPN de 74,1%, une spécificité de 94,3%, une VPP de 67,5% et une sensibilité de 26,2%. Lorsque la CP était associée à l'EA, ils observaient une augmentation des performances y compris pour la sensibilité (VPN 74,6%, spécificité 100%, VPP 100%, sensibilité 83,7%) (38). Cette tendance, où la sensibilité et la spécificité augmentent lorsque la CP est associée à l'EA, était majoritairement retrouvée dans la littérature (21,39–41).

Dans notre série, un taux de faux négatifs de 18,5% était observé, soit la présence d'un envahissement macro métastatique (au moins une macro métastase pour les GA issus du GS et/ou du CA) alors que l'EA était normale (N=41/222). Ce résultat n'est pas acceptable et ne nous permettrait pas d'omettre en toute sécurité un geste axillaire si l'on se réfère au taux de faux négatifs inférieur à 10% obtenu avec la procédure du ganglion sentinelle et validé par nos sociétés savantes (7,42). Toutefois, si l'on applique les critères de l'essai ACOSOG et considérons alors un résultat anatomopathologique comme négatif lorsque moins de 3 GA sont envahis comme dans l'étude de Kramer et al., le taux de faux négatifs chuterait à 1,35% (35). Chez ces patientes, pourrait-on omettre une exérèse chirurgicale axillaire complémentaire ? Dans l'étude ACOSOG Z0011, un taux de métastases résiduelles « non sentinelles » de 27,3% a été retrouvé chez les patientes bénéficiant d'un CA complémentaire en cas de GS envahi. En considérant la randomisation de cette étude, un taux similaire serait aussi observé pour les patientes ayant bénéficié uniquement d'une procédure du GS. Après presque 10 années de suivi, une équivalence en termes de survie globale et sans récurrence et surtout l'absence de différence statistique concernant la récurrence axillaire a été démontrée dans les deux groupes (12,13). Ainsi, pour nos patientes avec une EA normale et respectant les critères de l'étude ACOSOG Z0011, pourrait-on à l'avenir discuter d'une abstention chirurgicale axillaire ? La prescription des traitements adjuvants devra alors s'appuyer sur les critères cliniques et histologiques tumoraux propres de chaque patiente (43). Actuellement,

cette stratégie est difficilement envisageable car le choix et l'indication des traitements adjuvants (chimiothérapie mais aussi champs d'irradiation) restent très dépendants du statut ganglionnaire. Néanmoins, cette perspective nécessite d'être reconsidérée à l'avenir.

#### **4.2) Les performances de l'échographie axillaire +/- cytoponction ganglionnaire dans la détection des micro métastases**

Lorsque nous avons évalué les performances de l'EA +/- associée à la CP, en fonction de la taille de la métastase ganglionnaire, nous avons observé une plus faible détection des micro métastases. Une baisse significative de la VPN pour l'EA seule (84,5% vs 72%,  $p=0,002$ ) ainsi qu'en cas d'association à la CP était retrouvée (81,5% vs 69,4%,  $p=0,002$ ). En cas d'envahissement ganglionnaire micro métastatique, la morphologie des GA est moins altérée et de ce fait plus difficilement détectable par l'échographiste. Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature. Dans l'étude de Swinson et al., 116 patientes sur les 369 incluses présentaient un envahissement métastatique axillaire (GS et/ou CA) avec une atteinte micro métastatique pour 14 d'entre elles. Pour ces patientes, l'EA avait été suspecte pour une seule d'entre elles (22). Schiettecatte et al. ont mis en évidence 7 cas où l'analyse anatomopathologique définitive était indemne de macro métastase lorsque l'EA et la CP étaient positives (N=21 patientes avec une EA et une CP positives sur 148 patientes incluses). L'analyse anatomopathologique a révélé une atteinte axillaire uniquement micro métastatique pour 5 d'entre elles (44). Est-ce que la méconnaissance d'un envahissement micro métastatique axillaire peut avoir un impact pronostique ? L'essai IBCSG 23-01 a comparé le CA complémentaire à l'abstention chirurgicale en cas d'envahissement micro métastatique du ou des GS pour des tumeurs de moins de 5 cm. Avec une médiane de suivi de presque 5 ans, cette étude n'a pas retrouvé de différence significative en termes de survie globale et de survie sans récurrence entre les deux bras. Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative concernant la récurrence ganglionnaire qui restait faible dans les deux bras (<1%) (14). Galimberti et al. ont ensuite actualisé leurs résultats en 2018 et ont confirmé une non

infériorité de l'abstention chirurgicale par rapport au CA complémentaire en cas de GS micro métastatique. Avec une médiane de suivi de 9,7 ans, il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la survie sans récurrence (76,8% versus 74,9%,  $p=0,0024$ ). Un taux supérieur d'événement indésirables, et notamment de lymphœdème, était cependant observé chez les patientes ayant bénéficié d'un CA (4% versus 13%,  $p<0,0001$ ) (45). Depuis 2013, l'abstention chirurgicale axillaire (CA) en cas de GS micro métastatique est une option thérapeutique validée par nos sociétés savantes (25). L'impact de l'EA +/- CP dans la détection des micro métastases est de ce fait plus négligeable.

#### **4.3) Les performances de l'échographie axillaire +/- cytoponction ganglionnaire dans la détection d'un envahissement macro métastatique extensif ( $\geq 3 N+$ )**

Dans notre série, 21 patientes étaient éligibles à un CA d'emblée sur les 243 patientes incluses (EA suspecte et CP positive) et plus de la moitié d'entre elles ( $N=19/21$ ), avaient une atteinte ganglionnaire (au moins une macro métastase) dont 10 avec un envahissement macro métastatique extensif ( $\geq 3N+$ ) soit un bénéfice thérapeutique à la réalisation d'un CA d'emblée en évitant une procédure préalable de GS, et en réduisant ainsi les coûts opératoires et l'invasivité de deux temps chirurgicaux (22,23,46). Néanmoins, pour 11 de nos patientes (52,4%), le bénéfice du CA peut être débattu. En effet, si l'on se reporte aux recommandations actuelles, soit une abstention de CA en cas d'atteinte ganglionnaire limitée ( $< 3N+$ ), ces patientes ont été surtraitées. Pour limiter ce risque, le groupe NCCN a proposé en 2019 une mise à jour de ses recommandations. Ainsi, une procédure de GS peut être proposée en cas d'EA suspecte et de CP positive chez une patiente avec un cancer du sein débutant (T1-3, N0-1, M0) et si les critères de l'étude ACOSOG Z0011 sont respectés (16). Notre taux de faux positifs (envahissement de moins de 3 GA lorsque l'EA et la CP sont positives) pourrait cependant être abaissé à 47,6%. En effet, deux patientes avaient une présentation clinique atypique. L'une d'elles avait bénéficié d'un CA d'emblée devant l'envahissement d'une adénopathie sous claviculaire homolatérale et son refus de chimiothérapie néoadjuvante.

Concernant l'autre patiente, l'analyse anatomopathologique révélait la présence d'un ganglion intramammaire dans la zone de tumorectomie et était largement macro métastatique. Une des hypothèses pouvant expliquer notre taux élevé de faux positifs est le délai de réalisation entre la biopsie mammaire (nécessaire au diagnostic de cancer du sein) et l'EA +/- CP. En cas de réalisation avant la biopsie mammaire, les performances de l'EA et de la CP pour détecter un envahissement micro ou macro métastatique étaient augmentées (VPP=100% et Spe=100%). Néanmoins, cette tendance n'était observée que dans ces conditions (détection de micro ou de macro métastases) et une diminution des performances de l'EA et de la CP était même retrouvée lorsqu'elles étaient réalisées avant la biopsie mammaire, ce qui n'était pas attendu. Cependant, l'effectif de notre étude ne nous permet pas d'apporter la reproductibilité et la significativité de ces résultats. Parmi les 243 patientes incluses, seulement 32,1% d'entre elles ont bénéficié d'une EA avant la réalisation de la biopsie mammaire. Par contre, plus de la majorité des patientes (67,9%) ont eu un diagnostic de cancer du sein par prélèvement per cutané effectué avant l'EA. Pour ces patientes, il n'était pas retrouvé de mention concernant le statut axillaire (EA) dans le compte rendu de l'imagerie diagnostique. Malgré la validation de recommandations à ce sujet, cela indique que l'exploration échographique axillaire systématique reste actuellement insuffisamment pratiquée par la communauté médicale (47). La baisse des performances diagnostiques de l'EA en cas de réalisation post biopsie mammaire peut s'expliquer par la réaction inflammatoire locale qu'elle engendre. Un ganglion réactionnel bénin peut gêner l'identification de ganglions d'apparence suspecte, ou bien faussement rassurer le radiologue qui sous-estime alors son caractère potentiellement malin ayant la notion d'une biopsie mammaire antérieure. Ce phénomène a d'ailleurs pu aussi expliquer la discordance observée entre les résultats de l'EA, de la CP et de l'analyse anatomopathologique. Parmi les 43 patientes qui avaient une EA suspecte, seules 21 avaient une CP positive (une patiente a refusé la cytoponction) et l'analyse du CA retrouvait au moins une macro métastase pour 19 d'entre elles. Parmi les 21 patientes qui avaient une CP négative lorsque l'EA était suspecte, 11 patientes n'avaient aucun GA envahi et 11 présentaient au moins 1 macro métastase (GS et/ou CA). 62% des patientes présentant une EA suspecte ont

eu sa réalisation après la biopsie mammaire. Afin d'optimiser les performances de l'EA, sa réalisation doit être faite systématiquement avant la biopsie mammaire pour limiter le risque de ponction de ganglions réactionnels bénins. A notre connaissance, l'impact potentiel de la biopsie mammaire sur les performances de l'EA dans le cancer du sein n'a pas été évalué antérieurement.

Pour discriminer les patientes avec une atteinte axillaire limitée (< 3N+) de celles avec un envahissement métastatique extensif ( $\geq$  3N+), les performances de l'EA et de la CP étaient de 99,5%, 86,5%, 28% et 92% pour la VPN, la spécificité, la VPP et la sensibilité respectivement. Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature hormis pour la VPP. Avec 903 patientes incluses, Reyna et al. observaient les performances suivantes : 99%, 95%, 71% et 91% pour la VPN, la spécificité, la VPP et la sensibilité respectivement (48). Dans un essai de plus grand effectif (N=2130), Kramer et al. retrouvaient une spécificité (95,7%) et une VPN (92,9%) similaires mais une sensibilité (44,8%) et une VPP (58,1%) plus faibles (35). Dans notre étude, lorsque l'EA et la CP étaient positives, il y avait en moyenne significativement plus de GA (issus du CA) envahis à l'analyse anatomopathologique qu'en cas d'EA suspecte et de CP négative (GA issus du GS et/ou du CA) (4,7 versus 1,1,  $p=0,006$ ). Cette tendance était également observée dans la littérature. Il s'agissait pour ces essais de comparer le nombre de GA envahis issus des CA entre des patientes avec une EA et une CP positives et des patientes avec un ou des GS positifs (et une EA normale ou une EA suspecte mais une CP négative). (tableau 19) (33,35,49–52).

**Tableau 19** : Etudes comparant l’envahissement métastatique moyen des patientes avec échographie axillaire et cytoponction positives et des patientes avec un ou des ganglions sentinelles positifs (échographie axillaire normale ou suspecte mais cytoponction négative)

Références	Année	Nombre de patientes	N+		p-value
			EA+/CP+	EA- ou EA+/CP-	
Caudle et al. <sup>33</sup>	2014	708	4,1	2,2	< 0,0001
Boone et al. <sup>35</sup>	2015	633	5,7	2,5	< 0,05
Farrell et al. <sup>44</sup>	2015	679	7,3	2,2	< 0,001
Kramer et al. <sup>45</sup>	2016	2130	5,5	2,3	< 0,05
Lloyd et al. <sup>46</sup>	2017	332	6,65	2,7	< 0,001
Cipolla et al. <sup>47</sup>	2020	623	6,7	1,7	< 0,001
EPOXY	2020	243	4,7	1,1	0,006

*N+ : GA issus du CA, considérés comme N+ si au moins 1 macro métastase est détectée, EA : échographie axillaire, CP : cytoponction ganglionnaire, EPOXY : N+ issus de GS et/ou du CA*

Toutefois, dans notre série, la probabilité qu’il y ai au moins 3 GA envahis lorsque l’EA et la CP étaient positives, était faible. En effet, la VPP était de 28%, ce qui est inférieur aux valeurs observées dans la littérature. Dans l’étude de Kramer et al., 58% des patientes avec une EA et une CP positives ont un envahissement métastatique extensif ( $\geq 3N+$ ) à l’analyse anatomopathologique (35). Dans la méta analyse de Van Wely et al. qui a inclu 532 patientes avec une EA et une CP positives et 248 patientes avec une EA suspecte mais une CP négative, des résultats similaires étaient également retrouvés (VPP de 56%) (53). La présence d’une atteinte axillaire à l’EA et à la CP peut-elle être un facteur prédictif d’envahissement métastatique extensif ( $\geq 3N+$ ) ? Pour les essais ayant comparé le nombre de GA métastatiques issus des CA entre les patientes avec une EA et une CP positives et les patientes avec un ou des GS positifs (EA normale ou EA suspecte mais CP négative), ils ont démontré qu’il y avait significativement plus de patientes avec un envahissement métastatique extensif ( $\geq 3N+$ ) lorsque l’EA et la CP étaient positives (tableau 20) (49–52,54–56).

**Tableau 20** : Etudes comparant le nombre de patientes avec un envahissement ganglionnaire extensif ( $\geq 3N+$ ) à l'analyse anatomopathologique définitive en cas d'échographie axillaire et de cytoponction positives et en cas de ganglions sentinelles positifs (échographie axillaire normale ou suspecte mais cytoponction négative)

Références	Année	Nombre de patientes	$N \geq 3N+$		p-value
			EA+/CP+	GS+ (EA - et/ou EA+/CP-)	
Caudle et al. <sup>44</sup>	2014	708	66	58	<0,0001
Boone et al. <sup>45</sup>	2015	633	34	23	<0,05
Verheuvél et al. <sup>46</sup>	2015	301	88	37	<0,001
Maraz et al. <sup>47</sup>	2017	753	52	14	0,008
del Riego et al. <sup>49</sup>	2017	349	10	3	<0,0001
Lloyd et al. <sup>50</sup>	2017	332	16	12	<0,001
Cipolla et al. <sup>51</sup>	2020	623	164	59	<0,001

$N \geq 3+$  : si au moins 3 macro métastases sont détectées à l'analyse anatomopathologique du CA, EA : échographie axillaire, CP : cytoponction ganglionnaire

Verheuvél et al. observaient même des taux de survie sans maladie (72,6% versus 87,7%) et de survie globale (73% versus 82,4%) à 5 ans inférieurs chez les patientes avec une EA et une CP positives par rapport aux patientes avec un ou des GS positifs (54). Néanmoins, le nombre de GA positifs à l'EA et/ou au GS n'était connu que dans l'étude de Boone et al et pour del Riego et al. (56,57). Il paraît très probable qu'un nombre élevé de GA suspects à l'EA soit corrélé au degré d'envahissement axillaire définitif. De plus, ces résultats peuvent être liés à la présence de caractéristiques cliniques et histologiques plus défavorables chez les patientes avec une EA et une CP positives. Cipolla et al. retrouvaient ainsi des tumeurs plus larges ( $p=0,002$ ), des grades tumoraux plus élevés ( $p=0,005$ ), une proportion plus importante de patientes avec des récepteurs hormonaux négatifs ( $p=0,001$ ) et des récepteurs HER2 positifs ( $p=0,015$ ) (52). Verheuvél et al. avaient des résultats similaires et retrouvaient également des ganglions axillaires plus souvent palpables ( $p<0,001$ ), des indications de mastectomie ( $p<0,001$ ) et des embols vasculaires ( $p=0,035$ ) plus fréquents (54).

Cette tendance était également observée dans les autres études (32,51,55,57) sauf pour del Riego et al. qui constataient seulement plus de mastectomies totales chez les patientes avec une EA et une CP positives (10 versus 6,  $p=0,005$ ) (56).

Ainsi, la présence de facteurs cliniques et histologiques en faveur de tumeurs agressives peut être aussi prédictif d'un envahissement extensif que la positivité de l'EA et de la CP, et peut d'ailleurs expliquer que l'EA est plus souvent suspecte dans ces conditions. Néanmoins, certains de ces auteurs ont démontré dans d'autres publications que les critères histologiques tumoraux n'étaient pas des facteurs prédictifs d'envahissement extensif et ne devaient pas justifier un curage axillaire (2,58,59). Lim et al. n'observaient pas non plus cette corrélation. Ils ont cependant mis en évidence qu'en cas d'envahissement extensif ( $\geq 3N+$ ), les patientes avaient plus souvent au moins 3 GA suspects à l'EA ( $p < 0,0001$ ) et un épaissement cortical ganglionnaire supérieur à 4 mm ( $p = 0,0036$ ) et ont conclu que le nombre de GA suspects à l'EA était le principal facteur prédictif d'envahissement extensif (60). Dans une série de 443 patientes, Zhu et al. ont déterminé qu'une épaisseur corticale d'au moins 3,5 mm et plus était le critère échographique le plus optimal pour prédire d'un envahissement de 3 ou plus GA métastatiques (61). Dans notre cohorte, parmi les 40 patientes présentant une épaisseur corticale supérieure ou égale à 3 mm, l'analyse anatomopathologique révélait un envahissement extensif ( $\geq 3N+$ ) pour 11 d'entre elles. Concernant les deux patientes avec 3 GA suspects à l'EA, une seule patiente avait une atteinte ganglionnaire extensive histologiquement ( $\geq 3N+$ ). Le nombre de GA suspects et l'épaisseur corticale supérieure à 3 mm ne nous ont pas permis de discriminer les patientes avec une atteinte axillaire limitée de celles avec un envahissement extensif. Néanmoins, nos résultats étaient limités par notre effectif beaucoup plus restreint.

Enfin, nous avons voulu évaluer les performances de l'EA et de la CP dans la détection d'un envahissement macro métastatique extensif appliqué à un sous-groupe de patientes qui respectaient les critères de l'étude ACOSOG Z0011. Sur les 243 patientes incluses de notre étude, 111 patientes respectaient l'ensemble de ces critères. Parmi elles, 110 patientes n'avaient pas de ganglion suspect à l'EA. L'analyse anatomopathologique des GA (issus des GS et/ou du CA) mettait en évidence une atteinte ganglionnaire limitée ( $< 3N+$ ) pour 108 d'entre elles soit une VPN de 98,2% et une spécificité de 99,1%. Ces résultats sont supérieurs aux valeurs retrouvées dans la littérature. Dans l'étude de Kramer et al, une spécificité de

95,7% et une VPN de 94,9% étaient observées (35). Nos résultats doivent cependant être pondérés sur les effectifs. En effet, en raison d'un nombre insuffisant de patientes avec une EA et une CP positives et respectant les critères de l'étude ACOSOG (N=1), les valeurs de sensibilité et VPP n'ont pu être estimées. Est-ce que les critères ACOSOG Z0011 peuvent aussi être appliqués aux patientes avec une EA et une CP positives? Pour Boland et al., ces patientes présentaient plus souvent une atteinte extensive et devaient bénéficier d'un curage axillaire. De ce fait, elles n'étaient pas éligibles aux critères ACOSOG Z0011 (62,63). Néanmoins, selon ces mêmes critères, d'autres auteurs ont démontré qu'une abstention de CA aurait pu être effectuée sans risque pour la moitié des patientes avec une EA et une CP positives (51,60,64).

#### **4.4) Devenir de l'échographie axillaire +/- cytoponction ganglionnaire**

Depuis les résultats de l'étude ACOSOG Z0011, l'impact et le rôle de l'EA ont progressivement changé. Dans un objectif de désescalade chirurgicale, l'intérêt majeur est maintenant de pouvoir discriminer les patientes avec une atteinte axillaire limitée de celles avec un envahissement extensif. Est-ce que les critères ACOSOG Z0011 peuvent aussi être appliqués en pré opératoire grâce à l'EA et à la CP? Lorsqu'un épaissement cortical de plus de 3,5 mm ou au moins 3 GA suspects sont détectés, un CA d'emblée doit être réalisé. Mais qu'en est-il des autres patientes ? Si l'EA et la CP mettent en évidence une atteinte limitée (< 3N+), la stratégie thérapeutique doit aussi s'appuyer sur les caractéristiques cliniques et histologiques tumorales de chaque patiente afin de ne pas méconnaître un envahissement extensif ou au contraire d'éviter un sur traitement en cas de CA d'emblée.

Et lorsque l'EA est normale, pourrait-on omettre en sécurité tout geste chirurgical axillaire ? Actuellement, plusieurs essais en cours étudient cette problématique. L'essai SOUND (Sentinel node vs Observation after axillary Ultrasound) a inclus des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce (tumeurs  $\leq 2$  cm), sans atteinte ganglionnaire axillaire clinique (N0) et bénéficiant d'une prise en charge chirurgicale conservatrice première.

Une EA était réalisée chez l'ensemble des patientes. En cas de ganglion suspect, une cytoponction était effectuée. Les patientes avec une EA normale ou suspecte mais avec une CP négative étaient ensuite randomisées dans deux groupes ; GS +/- associé à un CA complémentaire versus abstention (65). De la même manière, l'essai BOOG a inclus des patientes avec un cancer du sein T1-2, sans ganglion palpable, et bénéficiant d'une chirurgie conservatrice première. Une randomisation était également effectuée avec deux groupes ; GS versus abstention (66). L'essai INSEMA, en plus d'évaluer la non infériorité de l'abstention chirurgicale versus le GS dans les mêmes conditions que précédemment, a ajouté une seconde phase d'analyse dans sa méthodologie. Tout comme l'étude ACOSOG Z0011, les patientes ayant bénéficié d'une procédure du GS ont ensuite été randomisées en deux groupes ; abstention chirurgicale en cas d'atteinte limitée du GS (< 3 GS macro métastatiques) versus CA complémentaire en cas d'atteinte extensive ( $\geq 3N+$ ). Néanmoins, leur critère primaire était la survie sans maladie (67). En s'inscrivant dans la désescalade thérapeutique, ces trois études multicentriques cherchent à évaluer l'impact pronostique d'une abstention de tout geste chirurgical axillaire. Leurs résultats ne sont, à ce jour, pas encore publiés. Un staging ganglionnaire exclusivement échographique pourrait être une alternative prometteuse dans certaines conditions et particulièrement pour les patientes avec un cancer du sein au stade précoce.

## V) CONCLUSION

L'échographie du creux axillaire +/- complétée d'une CP ganglionnaire est un examen clef dans la prise en charge pré opératoire des patientes atteintes d'un cancer du sein. En discriminant les patientes suspectes d'un envahissement ganglionnaire limité de celles avec au moins 3 GA métastatiques, l'EA pourrait permettre d'éviter un geste axillaire délétère et s'inscrit dans les tendances actuelles de désescalade thérapeutique. Dans notre étude, l'EA lorsqu'elle était normale, a permis de sélectionner avec fiabilité les patientes avec une atteinte ganglionnaire limitée ( $< 3 N+$ ). La recherche et la détection des patientes avec un envahissement métastatique extensif ( $\geq 3N+$ ) ont néanmoins révélé un taux de faux positifs non négligeable. Ce résultat doit cependant être nuancé par rapport à l'effectif de notre étude qui était notre principale limite, et ce, malgré l'allongement de notre durée de recrutement. En s'appuyant sur les recommandations du NCCN et en considérant l'existence de faux positifs à l'EA et à la CP ganglionnaire, la possibilité de réaliser une procédure du GS, dans ces conditions, doit être discutée. Un CA d'emblée pourrait être réservé en priorité aux patientes présentant au moins 3 GA positifs à l'EA et à la CP afin d'éviter de surtraiter le creux axillaire. A terme, et afin d'optimiser les tendances de désescalade chirurgicale, l'abstention chirurgicale en cas d'EA normale nécessite d'être évaluée.

## VI) BIBLIOGRAPHIE

1. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
2. Dengel L, Van Zee KJ, King TA, Stempel M, Cody HS, El-Tamer M, et al. Axillary Dissection Can Be Avoided in the Majority of Clinically Node-Negative Patients Undergoing Breast-Conserving Therapy. *Ann Surg Oncol*. janv 2014;21(1):22-7.
3. Singletary S. Current status of axillary node dissection. *Contemp Surg*. 1 janv 2002;58:334-40.
4. Kuehn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, Maiterth C, et al. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients--clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat*. déc 2000;64(3):275-86.
5. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. sept 1994;220(3):391-8; discussion 398-401.
6. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. déc 1993;2(6):335-9; discussion 340.
7. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol*. oct 2007;8(10):881-8.
8. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst*. 1 mars 2000;92(5):388-96.
9. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2005;23(30):7703-20.
10. Recommandations pour la pratique clinique de Saint Paul de Vence. *Oncology*. 2005;342-79.
11. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. nov 2014;15(12):1303-10.
12. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 9 févr 2011;305(6):569-75.

13. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 12 2017;318(10):918-26.
14. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. IBCSG 23-01 randomised controlled trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases. *Lancet Oncol*. avr 2013;14(4):297-305.
15. Ram R, Singh J, McCaig E. Sentinel Node Biopsy Alone versus Completion Axillary Node Dissection in Node Positive Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Breast Cancer*. 2014;2014:513780.
16. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. *Breast Cancer*. 2019;216.
17. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. août 2019;30(8):1194-220.
18. Vincent L, Margueritte F, Uzan J, Owen C, Seror J, Pouget N, et al. Synthèse des recommandations nationales et internationales concernant les indications de la technique du ganglion sentinelle et du curage axillaire complémentaire après ganglion sentinelle positif dans la prise en charge des cancers du sein. *Bull Cancer (Paris)*. 1 avr 2017;104(4):356-62.
19. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol*. mai 2006;186(5):1342-8.
20. García Fernández A, Fraile M, Giménez N, Reñe A, Torras M, Canales L, et al. Use of axillary ultrasound, ultrasound-fine needle aspiration biopsy and magnetic resonance imaging in the preoperative triage of breast cancer patients considered for sentinel node biopsy. *Ultrasound Med Biol*. janv 2011;37(1):16-22.
21. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS, Macaskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg*. août 2011;254(2):243-51.
22. Swinson C, Ravichandran D, Nayagam M, Allen S. Ultrasound and fine needle aspiration cytology of the axilla in the pre-operative identification of axillary nodal involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. nov 2009;35(11):1152-7.
23. Schiettecatte A, Bourgain C, Breucq C, Buls N, De Wilde V, de Mey J. Initial axillary staging of breast cancer using ultrasound-guided fine needle aspiration: a liquid-based cytology study. *Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol*. févr 2011;22(1):30-5.
24. Gligorov J, Namer M. Recommandations pour la pratique clinique, Nice, Saint-Paul-de-Vence: et de trois ! *Oncologie*. nov 2009;11(11):495-6.
25. Gligorov J, Namer M. Juste dix ans: 5es Recommandations francophones de Saint-Paul-de-Vence. *Oncologie*. déc 2013;15(12):565-6.

26. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer*. 15 avr 1993;71(8):2507-14.
27. Gerber B, Heintze K, Stubert J, Dieterich M, Hartmann S, Stachs A, et al. Axillary lymph node dissection in early-stage invasive breast cancer: is it still standard today? *Breast Cancer Res Treat*. août 2011;128(3):613-24.
28. Hinson JL, McGrath P, Moore A, Davis JT, Brill YM, Samoiloa E, et al. The critical role of axillary ultrasound and aspiration biopsy in the management of breast cancer patients with clinically negative axilla. *Ann Surg Oncol*. janv 2008;15(1):250-5.
29. Holwitt DM, Swatske ME, Gillanders WE, Monsees BS, Gao F, Aft RL, et al. Scientific Presentation Award: The combination of axillary ultrasound and ultrasound-guided biopsy is an accurate predictor of axillary stage in clinically node-negative breast cancer patients. *Am J Surg*. oct 2008;196(4):477-82.
30. Solon JG, Power C, Al-Azawi D, Duke D, Hill ADK. Ultrasound-guided core biopsy: an effective method of detecting axillary nodal metastases. *J Am Coll Surg*. janv 2012;214(1):12-7.
31. Y L JT, McGowan K, Cooley G, McLaughlin R, Sugrue M. The role of ultrasound guided core biopsy of axillary nodes in predicting macrometastases and avoiding overtreatment outside ACOSOG Z0011 parameters. *Breast Edinb Scotl*. févr 2015;24(1):57-61.
32. Castellano I, Deambrogio C, Muscarà F, Chiusa L, Mariscotti G, Bussone R, et al. Efficiency of a preoperative axillary ultrasound and fine-needle aspiration cytology to detect patients with extensive axillary lymph node involvement. *PloS One*. 2014;9(9):e106640.
33. Farrell TPJ, Adams NC, Stenson M, Carroll PA, Griffin M, Connolly EM, et al. The Z0011 Trial: Is this the end of axillary ultrasound in the pre-operative assessment of breast cancer patients? *Eur Radiol*. sept 2015;25(9):2682-7.
34. Farshid G, Kollias J, Grantley Gill P. The clinical utility of assessment of the axilla in women with suspicious screen detected breast lesions in the post Z0011 era. *Breast Cancer Res Treat*. juin 2015;151(2):347-55.
35. Kramer GM, Leenders MWH, Schijf LJ, Go HLS, van der Ploeg T, van den Tol MP, et al. Is ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of adequate value in detecting breast cancer patients with three or more positive axillary lymph nodes? *Breast Cancer Res Treat*. avr 2016;156(2):271-8.
36. Gipponi M, Fregatti P, Garlaschi A, Murelli F, Margarino C, Depaoli F, et al. Axillary ultrasound and Fine-Needle Aspiration Cytology in the preoperative staging of axillary node metastasis in breast cancer patients. *Breast Edinb Scotl*. déc 2016;30:146-50.
37. Cools-Lartigue J, Sinclair A, Trabulsi N, Meguerditchian A, Mesurole B, Fuhrer R, et al. Preoperative axillary ultrasound and fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of axillary metastases in patients with breast cancer: predictors of accuracy and future implications. *Ann Surg Oncol*. mars 2013;20(3):819-27.
38. Castellano I, Deambrogio C, Muscarà F, Chiusa L, Mariscotti G, Bussone R, et al. Efficiency of a preoperative axillary ultrasound and fine-needle aspiration cytology to

detect patients with extensive axillary lymph node involvement. *PloS One*. 2014;9(9):e106640.

39. Diepstraten SCE, Sever AR, Buckens CFM, Veldhuis WB, van Dalen T, van den Bosch MAAJ, et al. Value of preoperative ultrasound-guided axillary lymph node biopsy for preventing completion axillary lymph node dissection in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. janv 2014;21(1):51-9.
40. Park SH, Kim MJ, Park B-W, Moon HJ, Kwak JY, Kim E-K. Impact of preoperative ultrasonography and fine-needle aspiration of axillary lymph nodes on surgical management of primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. mars 2011;18(3):738-44.
41. Topal U, Punar S, Taşdelen I, Adim SB. Role of ultrasound-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Eur J Radiol*. déc 2005;56(3):382-5.
42. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, et al. A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg*. févr 2008;247(2):207-13.
43. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. août 2009;20(8):1319-29.
44. Schiettecatte A, Bourgain C, Breucq C, Buls N, De Wilde V, de Mey J. Initial axillary staging of breast cancer using ultrasound-guided fine needle aspiration: a liquid-based cytology study. *Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol*. févr 2011;22(1):30-5.
45. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1385-93.
46. Henry-Tillman R, Glover-Collins K, Preston M, Gallagher K, Tummel E, Robertson YV, et al. The SAVE review: sonographic analysis versus excision for axillary staging in breast cancer. *J Am Coll Surg*. avr 2015;220(4):560-7.
47. Cho N, Moon WK, Han W, Park IA, Cho J, Noh D-Y. Preoperative sonographic classification of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: node-to-node correlation with surgical histology and sentinel node biopsy results. *AJR Am J Roentgenol*. déc 2009;193(6):1731-7.
48. Reyna C, Kiluk JV, Frelick A, Khakpour N, Laronga C, Lee MC. Impact of axillary ultrasound (AUS) on axillary dissection in breast conserving surgery (BCS). *J Surg Oncol*. juin 2015;111(7):813-8.
49. Caudle AS, Kuerer HM, Le-Petross HT, Yang W, Yi M, Bedrosian I, et al. Predicting the extent of nodal disease in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. oct 2014;21(11):3440-7.
50. Boone BA, Huynh C, Spangler ML, Sumkin J, Johnson R, McGuire KP, et al. Axillary Lymph Node Burden in Invasive Breast Cancer: A Comparison of the Predictive Value of

- Ultrasound-Guided Needle Biopsy and Sentinel Lymph Node Biopsy. *Clin Breast Cancer*. oct 2015;15(5):e243-248.
51. Lloyd P, Theophilidou E, Newcombe RG, Pugh L, Goyal A. Axillary tumour burden in women with a fine-needle aspiration/core biopsy-proven positive node on ultrasonography compared to women with a positive sentinel node. *Br J Surg*. déc 2017;104(13):1811-5.
  52. Cipolla C, Valerio MR, Grassi N, Calamia S, Latteri S, Latteri M, et al. Axillary Nodal Burden in Breast Cancer Patients With Pre-operative Fine Needle Aspiration-proven Positive Lymph Nodes Compared to Those With Positive Sentinel Nodes. *Vivo Athens Greece*. avr 2020;34(2):729-34.
  53. van Wely BJ, de Wilt JHW, Francissen C, Teerenstra S, Strobbe LJA. Meta-analysis of ultrasound-guided biopsy of suspicious axillary lymph nodes in the selection of patients with extensive axillary tumour burden in breast cancer. *Br J Surg*. févr 2015;102(3):159-68.
  54. Verheuel NC, van den Hoven I, Ooms HWA, Voogd AC, Roumen RMH. The role of ultrasound-guided lymph node biopsy in axillary staging of invasive breast cancer in the post-ACOSOG Z0011 trial era. *Ann Surg Oncol*. févr 2015;22(2):409-15.
  55. Maráz R, Zombori T, Ambrózay É, Cserni G. The role of preoperative axillary ultrasound and fine-needle aspiration cytology in identifying patients with extensive axillary lymph node involvement. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. nov 2017;43(11):2021-8.
  56. Del Riego J, Diaz-Ruiz MJ, Teixidó M, Ribé J, Vilagran M, Canales L, et al. The impact of axillary ultrasound with biopsy in overtreatment of early breast cancer. *Eur J Radiol*. janv 2018;98:158-64.
  57. Boone BA, Huynh C, Spangler ML, Sumkin J, Johnson R, McGuire KP, et al. Axillary Lymph Node Burden in Invasive Breast Cancer: A Comparison of the Predictive Value of Ultrasound-Guided Needle Biopsy and Sentinel Lymph Node Biopsy. *Clin Breast Cancer*. oct 2015;15(5):e243-248.
  58. Mamtani A, Patil S, Van Zee KJ, Cody HS, Pilewskie M, Barrio AV, et al. Age and Receptor Status Do Not Indicate the Need for Axillary Dissection in Patients with Sentinel Lymph Node Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3481-6.
  59. Morrow M, Van Zee KJ, Patil S, Petruolo O, Mamtani A, Barrio AV, et al. Axillary Dissection and Nodal Irradiation Can Be Avoided for Most Node-positive Z0011-eligible Breast Cancers: A Prospective Validation Study of 793 Patients. *Ann Surg*. 2017;266(3):457-62.
  60. Lim GH, Upadhyaya VS, Acosta HA, Lim JMA, Allen JC, Leong LCH. Preoperative predictors of high and low axillary nodal burden in Z0011 eligible breast cancer patients with a positive lymph node needle biopsy result. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2018;44(7):945-50.
  61. Zhu Y, Zhou W, Zhou J-Q, Fei X-C, Ye T-J, Huang O, et al. Axillary Staging of Early-Stage Invasive Breast Cancer by Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology: Which Ultrasound Criteria for Classifying Abnormal Lymph Nodes Should Be Adopted in the Post-ACOSOG Z0011 Trial Era? *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. mai 2016;35(5):885-93.

62. Boland MR, Prichard RS, Daskalova I, Lowery AJ, Evoy D, Geraghty J, et al. Axillary nodal burden in primary breast cancer patients with positive pre-operative ultrasound guided fine needle aspiration cytology: management in the era of ACOSOG Z011. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* avr 2015;41(4):559-65.
63. Boland MR, Ni Cearbhaill R, Fitzpatrick K, Walsh SM, Evoy D, Geraghty J, et al. A Positive Node on Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Predicts Higher Nodal Burden Than a Positive Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Carcinoma. *World J Surg.* sept 2016;40(9):2157-62.
64. Pilewskie M, Mautner SK, Stempel M, Eaton A, Morrow M. Does a Positive Axillary Lymph Node Needle Biopsy Result Predict the Need for an Axillary Lymph Node Dissection in Clinically Node-Negative Breast Cancer Patients in the ACOSOG Z0011 Era? *Ann Surg Oncol.* avr 2016;23(4):1123-8.
65. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSOUND). *Breast Edinb Scotl.* oct 2012;21(5):678-81.
66. van Roozendaal LM, Vane MLG, van Dalen T, van der Hage JA, Strobbe LJA, Boersma LJ, et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). *BMC Cancer.* 1 juill 2017;17(1):459.
67. Reimer T, Stachs A, Nekljudova V, Loibl S, Hartmann S, Wolter K, et al. Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically Node-Negative Early Invasive Breast Cancer (c/iT1-2) in the Context of Breast Conserving Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA) Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* févr 2017;77(2):149-57.

# Annexe 1 : Fiche échographique

## EPOXY :

« Evaluation prospective des performances diagnostiques de l'échographie axillaire +/- cytoponction ganglionnaire dans la stadification ganglionnaire préopératoire chez les femmes atteintes de cancer du sein »

### Critères d'inclusion :

Toutes nouvelles patientes >18 ans prises en charge au centre René Gauducheau pour un cancer du sein avéré ou une lésion mammaire suspecte de cancer

Patientes relevant d'une chirurgie première associant le sein (conservateur ou mastectomie) et l'aiselle (G2 ± CA ou CA d'emblée)

### Critères d'exclusion :

-patientes avec des lésions bénignes ou à risque histologique (HCA)

-patientes relevant d'un traitement néo-adjuvant,

-patientes avec un cancer canalaire in situ (CCIS)

-patientes avec un antécédent de cancer du sein

-tumeurs multicentriques

### Chronologie de l'échographie

- o avant la biopsie mammaire
- o après la biopsie mammaire / délai par rapport à la biopsie :

### Ganglions suspects :

- o Zone 1 : mammaire externe (le long du pédicule vasculaire thoracique latéral)
- o Zone 2 : axillaire /interpectoral/rétropectoral
- o sous claviculaire
- o susclaviculaire
- o mammaire interne

### Analyse ganglionnaire :

- o cortex < 3mm
- o cortex >= 3mm
  - focal
  - diffus
  - sans hile
- o Taille de l'épaisseur max du cortex :
- o taille du petit axe ( en mm) :

### Nombre de ganglion suspects :

- o <3N+
- o >=3N+

### Cytoponction ganglionnaire

- o Oui : 1N 2N 3N ou plus
- o Non

Bord externe du muscle grand pectoral



Jonction entre le sein et le creux

Bord externe du muscle grand dorsal

**Annexe 2 : e-CRF vierge**

## RÉCAPITULATIF PATIENTE (automatique)

### PATIENTE

Identifiant		Investigateur		Date diag histo initial	
Date recueil non opposition		Date de chirurgie		Date de sortie d'essai	
Date demande inclusion		Date validation inclusion		Raison de sortie / décès	
Le cas échéant, Raison de non inclusion					

### BILAN D'INCLUSION

Information	Description
Typologie	
IMC	
cTNM	

### ECHOGRAPHIE

Chronologie		Délai (jours)	
Résultat échographie		Nb de ggl suspects	
Cytoponction de ganglions		Résultat de la cytologie	

### CHIRURGIE /ANATOMOPATHOLOGIE DES GANGLIONS

			Nb microM	Nb macroM	Nb effraction capsulaire
GAS réalisé		Nb GAS analysés			
CA réalisé		Nb ggl analysés (dont GAS)			

### TRAITEMENTS ADJUVANTS

Traitement adjuvant prescrits	
-------------------------------	--

# EPOXY

**« Evaluation prospective des performances diagnostiques de l'échographie axillaire +/- cytoponction ganglionnaire dans la stadification ganglionnaire préopératoire chez les femmes atteintes de cancer du sein ) »**

**ATTENTION : « Création patient » différente de « inclusion patient » !!!**

Pour inclure votre patient, [veuillez compléter les pages 2 à 5 de l'eCRF.](#)

Un email de confirmation d'inclusion vous sera envoyé dès la saisie de ces 4 pages effectuée.

**C'est CET EMAIL QUI VALIDERA L'INCLUSION**

## IDENTIFICATION

---

**Investigateur :**

**Centre :**

ICO Site René Gauducheau

**N° de Centre :**

**N° d'inclusion :**

**Initiales Patient** (Nom et Prénom) :

**Sexe :**

**Date de Naissance**(mm/aaaa) :

**Non-opposition :** **Date de recueil**(jj/mm/aaaa)

## VÉRIFICATION DES CRITÈRES D'ELIGIBILITE

---

CRITÈRES D'INCLUSION	OUI / NON
1. Nouvelles patientes >18 ans prises en charge au centre René Gauducheau pour un cancer du sein avéré ou une lésion mammaire suspecte de cancer	
2. Patientes relevant d'une chirurgie première associant le sein (traitement conservateur ou mastectomie) et l'aisselle (GS ± CA ou CA d'emblée)	

***Toute réponse « Non » exclut le patient***

## VÉRIFICATION DES CRITERES D'ELIGIBILITE

---

CRITÈRES DE NON INCLUSION	OUI / NON
1. Patientes avec des lésions bénignes ou avec des lésions d'hyperplasie canalaire atypique	
2. Patientes relevant d'un traitement néo-adjuvant	
3. Patientes avec un cancer canalaire in situ (CCIS)	
4. Patientes présentant un antécédent de cancer du sein	
5. Tumeurs multicentriques	

***Toute réponse « Oui » exclut le patient***

***La page suivante de validation d'inclusion s'ouvrira si et seulement si les pages 1 à 3 sont complétées et enregistrées (Menu Action/Enregistrer la page)***

# INCLUSION

## RAPPEL IDENTIFICATION

---

Investigateur

Centre

N° de Centre

N° d'inclusion

Initiales Patient

Sexe

Date de Naissance

Date de recueil de la non opposition

## INCLUSION

---

**1. J'atteste que le sujet respecte l'ensemble des critères d'inclusion et de non inclusion définis par le protocole**

OUI



NON



**2. Je saisis la date de demande d'inclusion :**

**Le patient ne doit pas être inclus.**

*Préciser la raison de non inclusion :*

**3. J'enregistre ma page :**

*(Menu « Action » / « Enregistrer la page »)*

**4. Je saisis la date d'inclusion précisée sur l'email :**

**Arrêt du remplissage**

# BILAN D'INCLUSION

## EXAMEN CLINIQUE À L'INCLUSION

---

<u>EXAMEN CLINIQUE</u>	Réalisé :	Date :
Sexe	Item automatique	
Poids(kg)	_ _	
Taille(m)	_ .  _	
IMC (calcul auto)	Item calculé	

# BILAN D'INCLUSION

## HISTOIRE DE LA MALADIE

<u>Evaluation clinique</u>	Date :
Localisation	
Quadrant	
Taille tumorale (mm)	_ _ _
TNM clinique	<i>cT</i> <i>cN</i> <i>M</i>

<u>Diagnostic histologique</u>	Date :
Type histologique	Si autre, précisez :
Statut Her2	
GradeSBR	
RE (%)	_ _ _  %
RP (%)	_ _ _  %
Index Ki 67 (%)	_ _ _  %

# ECHOGRAPHIE

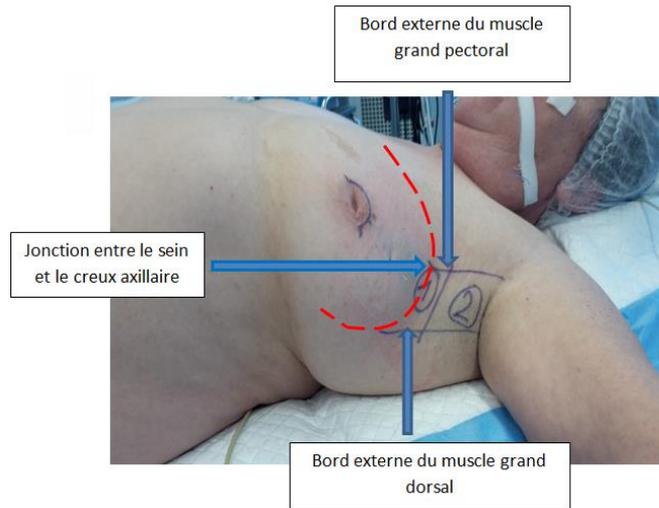
## CHONOLOGIE DE L'ECHOGRAPHIE

<b>Chronologie</b>	
<b>Si <u>après</u>, Délai (jours)</b>	Item calculé

## RECHERCHE D'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE

Rappel date de diagnostic histologie

<b><u>Echographie axillaire</u></b>	<b>Date :</b>
<b>Résultat</b>	
<b>Si <u>ganglion suspect</u> :</b>	
<b>Nombre de ganglions suspects</b>	_
<b>Zone</b>	<input type="checkbox"/> Zone 1 : mammaire externe <input type="checkbox"/> Zone 2 : Axillaire /inter pectoral / Retro pectorale <input type="checkbox"/> Sous claviculaire <input type="checkbox"/> Susclaviculaire <input type="checkbox"/> Mammaire interne
<b>Cytoponction</b>	
<b>Résultat de la cytologie</b>	<i>Si envahissement, préciser :</i>



# ECHOGRAPHIE

## ANALYSE GANGLIONNAIRE (En cas de ggl suspect, ou en cas d'envahissement ganglionnaire post cytologie)

---

Rappel du nb de ganglions suspects :

Ganglion	<i>Ganglion 1</i>	<i>Ganglion 2</i>	<i>Ganglion 3</i>
Cortex			
Si Cortex $\geq$ 3mm			
Taille de l'épaisseur max du cortex (mm)			
Taille du petit axe (mm)			

Ganglion	<i>Ganglion 4</i>	<i>Ganglion 5</i>	<i>Ganglion 6</i>
Cortex			
Si Cortex $\geq$ 3mm			
Taille de l'épaisseur max du cortex (mm)			
Taille du petit axe (mm)			

# CHIRURGIE

<u>CHIRURGIE REALISE</u>	Réalisé : Date :
Type	
Ganglion axillaire sentinelle	Si oui, nb de GAS prélevés :  _ _  <i>Compléter le tableau des GAS</i>
Curage axillaire	Si oui, nb de ganglions prélevés :  _ _  <i>Compléter le tableau du CA</i>

<u>Histologie post-opératoire</u>	Date :
Taille (mm)	
Statut Her2	
GradeSBR	
RE	_ _ _  %
RP	_ _ _  %
Index Ki 67 %	_ _ _  %
Emboles	
Marges	
CCis	Si oui,  _ _ _  %

## ANATOMOPATHOLOGIE DES GANGLIONS (GAS et CA)

<u>Ganglions sentinelles</u>	Date histologie :
Nbre de GAS prélevé	<i>Rappel auto</i>
Nbre de GAS analysé	_ _
<u>Résultats</u>	
Nb de micrométastases (<=2mm)	_ _
Nb de macrométastases (>2mm)	_ _
Nb d'effraction capsulaire	_ _
Nb de ganglions de rencontre prélevé	_ _
Nb de ganglions de rencontre atteints	_ _

<u>Curage axillaire (dont les GS)</u>	Date histologie :
Nbre de ggl prélevé lors du CA	<i>Rappel auto</i>
Nbre de ggl analysés	_ _
<u>Résultats</u>	
Nb de ggl avec micrométastases (<=2mm)	_ _
Nb de ggl avec macrométastases (>2mm)	_ _
Nb de ggl avec effraction capsulaire	_ _

# TRAITEMENT ADJUVANT

## TRAITEMENTS ADJUVANTS PRESCRITS

---

Type de traitement	Description
<input type="checkbox"/> Aucun	
<input type="checkbox"/> Chimiothérapie adjuvante	
<input type="checkbox"/> Radiothérapie adjuvante	
<input type="checkbox"/> Hormonothérapie adjuvante	
<input type="checkbox"/> Herceptine	
<input type="checkbox"/> Autre 1	
<input type="checkbox"/> Autre 2	

# FIN D'ETUDE

## FIND'ETUDE

---

Date de sortie d'étude( = Consultation post-opératoire) : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

## RAISON DE FIND'ETUDE

---

*
Si *, préciser :

**Si décès.** Cause du décès :

Si Autre (à préciser) :.....

## DEVIATIONS PROTOCOLAIRES

---

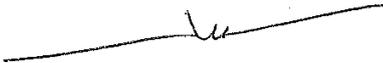
Déviations protocolaires observées pendant l'étude ?

N°	Description
1	
2	
3	
4	
5	





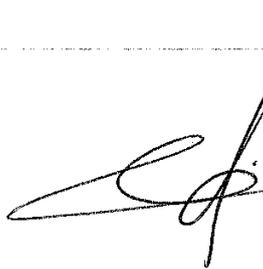
**Vu, le Président du Jury,**  
(tampon et signature)



**Pr Jean-Marc CLASSE**  
Oncologie Chirurgicale  
CLCC NANTES-ATLANTIQUE  
Centre René Gauducheau - Bd J. Monod  
44805 NANTES - SAINT-HERBLAIN Cedex  
Tél. : 02.40.67.99.84 - Fax : 02.40.67.97.59  
Ets n° 44000111-3 - Adeli : 44105399.8

Professeur Jean-Marc CLASSE

**Vu, le Directeur de Thèse,**  
(tampon et signature)



**Dr Victoire BRILLAUD-MEFLAH**  
Oncologie Chirurgicale - Consultations  
Institut de Cancérologie de l'Ouest  
René Gauducheau - Bd J. Monod  
44805 SAINT-HERBLAIN Cedex - France  
Tél. 02.40.67.99.88 - Fax 02.40.67.97.59  
Ets n° 44000111-3 - RPPS : 10100029171

Docteur Victoire BRILLAUD

**Vu, le Doyen de la Faculté,**

[Empty box for the Dean's signature]

NOM : GORDEEFF

PRENOM : Camille

**Titre de Thèse :** EPOXY : Evaluation prospective des performances diagnostiques de l'échographie axillaire +/- cytoponction ganglionnaire dans la stadification ganglionnaire préopératoire chez les femmes atteintes de cancer du sein

---

## RESUME

Depuis 2017, un curage axillaire (CA) complémentaire n'est plus indiqué en cas d'atteinte limitée du ganglion sentinelle (GS) (< 3 GS macro métastatiques). L'échographie axillaire (EA) +/- associée à la cytoponction (CP) ganglionnaire est devenue le gold standard dans la stadification ganglionnaire pré opératoire du cancer du sein. L'objectif de notre étude prospective unicentrique a été d'analyser les performances diagnostiques de l'EA +/- associée à la CP dans la détection d'une atteinte axillaire métastatique et dans son degré d'envahissement. Sur les 243 patientes incluses, 200 avaient une EA normale. Parmi elles, 169 avaient une analyse indemne de macro métastase soit une valeur prédictive négative (VPN) de 84,5%, une spécificité de 92,3%, une valeur prédictive positive (VPP) de 67,4% et une sensibilité de 48,3%. Une seule patiente avait un envahissement macro métastatique extensif en cas d'EA normale. L'EA combinée à la CP, dans la détection d'un envahissement extensif ( $\geq 3N+$ ), avait une VPN de 99,5%, une spécificité de 86,5%, une VPP de 28% et une sensibilité de 92%. En discriminant les patientes suspectes d'un envahissement ganglionnaire limité de celles avec au moins 3 GA métastatiques, l'EA permet d'éviter un geste axillaire délétère et s'inscrit dans les tendances actuelles de désescalade thérapeutique. A terme, et afin d'optimiser cette désescalade chirurgicale, l'abstention chirurgicale en cas d'EA normale nécessite d'être évaluée.

---

## MOTS-CLES

Carcinome infiltrant mammaire, échographie axillaire, ganglion sentinelle, cytoponction ganglionnaire, macro métastases